



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Monogen, proszek á 400 g
we wskazaniach:

- deficyt LCHAD,
- deficyt VLCAD,
- deficyt CACT,
- chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych),
 - choroba Leśniowskiego-Crohna,
- mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego,
 - naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania
zgody na refundację

Nr: OT.4311.6.2019

Data ukończenia: 27 czerwca 2019

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CACT	Niedobór translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, deficycy)
CD	Cena Detaliczna
CHB	Cena Hurtowa Brutto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LCHAD	Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficycy, LCHAD deficycy)
LCT	Długołańcuchowe triglicerydy (ang. long chain triglycerides)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MCT	Średniołańcuchowe triglicerydy (ang. medium chain triglycerides)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PO	Poziom Odpłatności
r.ż.	rok życia
ŚSSPŻ	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.)
TPN	Żywienie całkowicie pozajelitowe
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
VLCAD	Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficycy – VLCAD)
WDŚ	Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy
WLF	Wysokość Limitu Finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Deficyt LCHAD	7
3.2. Deficyt VLCAD	8
3.3. Deficyt CACT	9
3.4. Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)	10
3.5. Choroba Leśniowskiego-Crohna	11
3.6. Mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego	13
3.7. Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego	15
3.8. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.8.1. Opinie ekspertów klinicznych	16
4. Interwencja oceniana	17
4.1. Technologia oceniana – opis	17
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	18
5. Opinie ekspertów klinicznych	19
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego	20
6.1. Opinie ekspertów klinicznych	24
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	25
6.3. Alternatywne technologie medyczne	25
7. Wskazanie dowodów naukowych	27
7.1. Opis metodyki	27
7.2. Opis włączonych badań	27
7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	27
7.2.2. Ocena jakości badań	29
7.3. Wyniki	30
7.3.1. Analiza skuteczności	30
7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	33
7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej	33
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	34
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	34
8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	35
9. Kluczowe informacje i wnioski	36
10. Źródła	41
11. Załączniki	43

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	43
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	43
11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu	44

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT	2019-04-16
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.2055.2019.1.PG

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.).

Typ zlecenia: 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 2019 r. poz. 784 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:

- Monogen, puszka, proszek á 400 g

Do finansowania we wskazaniu:

- deficyt LCHAD,
 - deficyt VLCAD,
 - deficyt CACT,
 - chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych),
 - choroba Leśniowskiego-Crohna,
 - mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego,
 - naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.04.2019 r., znak: PLD.46434.2055.2019.1.PG (data wpływu do AOTMiT 16.04.2019 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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, puszka, proszek á 400 g, we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego oraz naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu oceniany produkt sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

3. Problem zdrowotny

3.1. Deficyt LCHAD

Definicja

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Etiologia i patogeneza

Deficyt LCHAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. U większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli). Występuje zwykle w okresie niemowlęcym, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Rozpoznanie

Stężenie całkowitej i wolnej karnityny we krwi i moczu jest wyraźnie zmniejszone, a odsetek karnityny związanej estrowo – zwiększony. Wysoki poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy wskazuje na zaburzenia betaoksydacji kwasów tłuszczowych. Analiza profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą MS/MS jest typowa dla deficytu LCHAD. W moczu obecne są 3-hydroksypochodne kwasów dwukarboksylowych. Zlokalizowanie bloku enzymatycznego wymaga oznaczenia aktywności enzymu w leukocytach lub w hodowli fibroblastów. Poza diagnostyką enzymatyczną w fibroblastach skóry dostępna jest diagnostyka molekularna, gdyż u większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli).

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Obraz kliniczny

Choroba ujawnia się w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie. Na obraz kliniczny niedoboru LCHAD składają się: niechęć do jedzenia, wymioty, hipoglikemia, hipotonia mięśniowa, niewydolność wątroby, polineuropatia obwodowa i nieprawidłowości siatkówki. Choroba wiąże się z występowaniem kardiomiopatii przerostowej i rzadziej rozstrzeniowej. Niewydolność oddechowa może wymagać zastosowania respiratora. Deficyt LCHAD jako jedyny defekt beta-oksydacji wywołuje zmiany na dnie oka w postaci postępującego zwyrodnienia barwnikowego siatkówki. Patomechanizm zmian w narządzie wzroku, które rozwijają się niezależnie od leczenia i prowadzą ostatecznie do utraty wzroku, nie jest poznany.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Epidemiologia

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1/62 000 ciąż. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten jest prawdopodobnie dużo niższy. Według danych dostępnych na stronie orpha.net przewiduje się, że częstość występowania wynosi 1/120 000 urodzeń w Polsce i 1/20 000 urodzeń na Pomorzu. Zgodnie z prezentacją prof. Wierzby częstość występowania LCHAD na Kaszubach wynosi 1:17 000 urodzeń. W latach 1997 – 2011 rozpoznano LCHAD u 16 dzieci, spośród których 5 zmarło.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Leczenie

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodzenia oraz odpowiednia dieta. Postępowanie lecznicze w okresach zaostrzeń jest podobne do stosowanego w innych zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Podaje się 10% roztwór glukozy dożylnie, aby utrzymać stężenie glukozy powyżej 100mg% (5,55 mmol/l). To postępowanie zwiększa wyrzut insuliny i w ten sposób przerywa lipolizę (uwalnianie triglicerydów) z tkanek. Drugim efektem stosowania glukozy jest zablokowanie spirali betaoksydacji w mitochondriach mięśni i wątroby. U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stosuje się także suplementację L-karnityną. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii w niedoborach LCHAD.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Rokowanie

Rokowanie dla pacjentów, u których stwierdzono chorobę na podstawie objawów klinicznych było zazwyczaj niepomyślne. Dzięki obecnym możliwościom wczesnego wykrycia i możliwościom terapeutycznym rokowanie się poprawia i co raz więcej chorych osiąga wiek dojrzały.

[Źródło: Orphanet 5]

3.2. Deficyt VLCAD

Definicja

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. *very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency* – VLCAD) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych).

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Etiologia i patogenez

Deficyt VLCAD dziedziczny się w sposób autosomalny recesywny. Jest on spowodowany mutacją w genie ACADVL (17p13.1). Mutacja w tym genie prowadzi do zaburzenia funkcji mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Rozpoznanie

Podstawą wstępnego rozpoznania zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych jest stwierdzenie:

- hipoglikemii na czczo z nieproporcjonalnie niskim stężeniem ketonów (hipoglikemia hipoketotyczna) i podwyższonym stężeniem wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy,
- nieprawidłowego profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi w bibule metodą MS/MS (tandemowej spektroskopii mas),
- nieprawidłowego profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS.

Wartościowym testem przesiewowym w celu stwierdzenia zaburzeń beta-oksydacji jest ocena stopnia uwalniania dwutlenku węgla lub wody ze znakowanego palmitynianu we krwi obwodowej. Dalsze postępowanie diagnostyczne ma na celu potwierdzenie pierwotnego charakteru zaburzenia beta-oksydacji i lokalizację defektu enzymatycznego. Badania te najlepiej wykonywać w okresie między napadami. Polegają one na oznaczeniu aktywności poszczególnych enzymów w limfocytach lub hodowanych fibroblastach skóry.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny deficytu VLCAD jest zbliżony do obserwowanego w przypadku deficytu LCHAD. Objawy mogą pojawiać się we wczesnym okresie niemowlęcym, w późnym okresie niemowlęcym lub dzieciństwie. U pacjentów mogą wystąpić: hipoglikemia hipoketotyczna, dysfunkcja wątroby, kardiomiopatia, dysfunkcja wątroby bez kardiomiopatii. Objawy zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych ujawniają się w okresach zwiększonego katabolizmu (infekcja, gorączka, stres) oraz niedostatecznego dopływu energii (wymioty, wysiłek fizyczny, nagła operacja).

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Epidemiologia

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Leczenie

Postępowanie polega na zapobieganiu hipoglikemii poprzez unikanie przedłużającego się okresu głodu (>8-12 godz.). Obejmuje ono zapewnienie przekąsek węglowodanowych przed snem i intensywne leczenie związanych z infekcjami stanów zmniejszonego przyjmowania pożywienia. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii w niedoborach VLCAD. Pacjenci z początkiem objawów występującym we wczesnym okresie niemowlęcym – najczęściej umierają w 1 r.ż. Pacjenci, u których objawy ujawniają się w późnym okresie

niemowlęcym, dzieciństwie lub okresie dojrzewania mają dobre rokowanie, pod warunkiem wdrożenia odpowiedniego leczenia.

[Źródło: OT.4311.14.2018]

Rokowanie

VLCADD może być śmiertelny, ale dzięki programom przesiewowym noworodków wyniki stają się lepsze dla wszystkich fenotypów. Rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem, że przestrzegane są zalecenia.

[Źródło: Orphanet 26793]

3.3. Deficyt CACT

Definicja

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, deficiency*) ICD10: E71.4, to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Deficyt CACT jest chorobą rzadką.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

Etiologia i patogenez

Niedobór CACT jest spowodowany wystąpieniem mutacji w genie SLC25A20 (3p21.31). CACT jest zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej i odpowiada za wymianę karnityna/acylokarnityna przez tę błonę. Enzym ten jest kluczowym elementem cyklu karnitynowego, regulującego transport długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, gdzie następnie zachodzi beta-oksydacja tych kwasów. Wystąpienie łagodniejszego fenotypu jest możliwe w przypadku zachowania istotnej aktywności enzymatycznej zmutowanego białka.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

Rozpoznanie

U osób chorych na niedobór CACT stwierdza się nieswoistą acydurię dikarboksyłową. Analiza pochodnych acylokarnitynowych we krwi wykazuje bardzo dużą frakcję acylową ze znacznie podwyższoną zawartością pochodnych C16, C18, C18:1. Stężenie wolnej karnityny jest bardzo małe. Potwierdzenie rozpoznania jest możliwe dzięki oznaczeniu aktywności określonych enzymów w hodowlach fibroblastów lub limfocytów, bądź poprzez wykazanie obecności dwóch patogennych mutacji w genie SLC25A20.

Bardzo istotne jest wykluczenie postaci noworodkowych oraz ciężkiego niemowlęcego niedoboru transferazy palmitoilokarnitynowej II (ang. *carnitine palmitoyltransferase II, CPT II*), ponieważ w schorzeniach tych występuje taki sam profil pochodnych acylokarnitynowych jak w CACT. Klinicznie CACT i CPT II są praktycznie nierozróżnialne, lecz czasem w CPT II występują wady rozwojowe, które nie są obserwowane w CACT.

Ze względu na to, że niedobór CACT jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, możliwe jest poradnictwo genetyczne. W przypadku, gdy stwierdzono występowanie dwóch patogennych mutacji w rodzinie, możliwe jest rozpoznanie prenatalne na podstawie analizy mutacji w wycinkach kosmówki.

Diagnostyka deficytu translokazy karnityny jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

Obraz kliniczny

Objawy u większości chorych z niedoborem CACT pojawiają się w pierwszych 48 godzinach życia. Najczęściej występuje wówczas hipoglikemia hipoketotyczna, hiperamonemia, kardiomiopatia wraz z zaburzeniami rytmu serca, uszkodzenie mięśni szkieletowych, zaburzenia czynności wątroby oraz hipotermia. Obserwuje się także objawy neurologiczne wraz z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju. Czasem choroba objawia się nagłą śmiercią niemowląt.

Czasem występuje też rzadszy, ale łagodniejszy fenotyp, który objawia się w okresie niemowlęcym bądź we wczesnym dzieciństwie. Rozpoczyna się epizodami hipoglikemii hipoketotycznej i hiperamonemii, które są często indukowane poprzez okresy pozostawania na czczo lub poprzez przebieg innej choroby.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

Epidemiologia

Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

Leczenie i cele leczenia

W leczeniu niedoboru CACT konieczne jest ściśle przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo, a także wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi, przy czym preparat powinien zawierać jak najmniej kwasów tłuszczowych o długości łańcucha C10 i C12, ponieważ spożywanie znacznych ilości tych kwasów może prowadzić do dekompensacji metabolicznej. Zalecana jest suplementacja karnityną. Podczas ostrego napadu choroby podaje się glukozę dożylnie w celu zapobiegnięcia lipolizie.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

Rokowanie

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Natomiast pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

3.4. Chłonnokot (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Definicja

Chłonnokot wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, co prowadzi do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego – od razu po urodzeniu lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłonnokot wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków; może wystąpić głównie z powodu anomalii rozwojowych przewodu piersiowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan).

Przyczyną chłonnokotu jatrogennego jest brak drożności lub przerwanie ciągłości naczyń chłonnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiochirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca).

[Źródło: Orphanet 264688, Wolski 2017]

Etiologia i patogenez

Chłonnokot powstaje na skutek zaburzenia prawidłowego spływu chłonki do układu żylnego doprowadzając do jej zastojów w naczyniach, a w konsekwencji do przełamania układu zastawkowego obwodowych naczyń chłonnych, ich przepełnienia i znacznego poszerzenia. Wówczas spływ chłonki do krążenia żylnego odbywa się obocznymi naczyniami chłonnymi, a skrajne przeciążenie naczyń chłonnych prowadzi do przedostawania się chłonki do tkanek, a następnie do jam: opłucnej, jamy otrzewnej lub osierdzia.

[Źródło: Romanowicz 2018]

Rozpoznanie

Rozpoznanie opera się na badaniu płynu gromadzącego się w opłucnej. Płyn o mlecznobiałej barwie jest charakterystyczny dla pacjentów karmionych dojelitowo, natomiast u pacjentów żywionych pozajelitowo płyn jest przejrzysty z dużą zawartością białka i triglicerydów. W diagnostyce u dzieci standardem jest limfoscyntygrafia. Do potwierdzenia obecności płynów w jamach ciała wykorzystuje się USG (metoda z wyboru ze względu na dużą dostępność, łatwość wykonania oraz niewielką szkodliwość), RTG, CT oraz MRI.

Diagnostyka i rozpoznanie wrodzonego chłonnokotu opłucnowego powinno być rozszerzone o badania dodatkowe umożliwiające potwierdzenie bądź wykluczenie obecności w tkankach miękkich i trzewiach malformacji limfatycznych.

[Źródło: Romanowicz 2018, Wolski 2017]

Obraz kliniczny

Objawy zależą przede wszystkim od wieku pacjenta, przyczyny chłonnokotu oraz szybkości jego narastania. U większości noworodków z chłonnokotem opłucnowym już w badaniach prenatalnych stwierdza się

nieprawidłowości, po urodzeniu noworodek może być obrzękły, z towarzyszącymi objawami niewydolności serca i niewydolności oddechowej. Ponadto w przypadku hipoplazji płuc, będącej następstwem ucisku przez płyn, niewydolność ta może się okazać szczególnie ciężka. W badaniu fizykalnym noworodka z chłonnokotkiem opłucnowym stwierdza się znaczne ściszenie szmerów oddechowych i tonów serca. U noworodków z chłonnokotkiem brzuszny poszerzony jest obwód brzucha, u chłopców także moszny. Bardzo rzadko chłonnokotek brzuszny może doprowadzić do niewydolności oddechowej.

[Źródło: Romanowicz 2018]

Epidemiologia

Pooperacyjny chłonnokotek u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%.

[Źródło: Wolski 2017]

Leczenie

Leczenie chłonnokotoku jatrogennego obejmuje farmakoterapię, wprowadzenie diety a także leczenie operacyjne. W przypadku dzieci istotnym jest zastosowanie mieszanek żywieniowych opartych na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (tzw. mieszanki MCT, ang. *middle chain triglycerides*) które nie są transportowane z chłonką. Dieta ta pozwala na ograniczenie produkcji chłonki, co wpływa na przyspieszenie wycieku ustąpienia chłonki.

W leczeniu chłonnokotoku wrodzonego w ramach leczenia prenatalnego m.in. wdraża się u matki dietę niskotłuszczową z wysoką zawartością średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. U stabilnego noworodka z chłonnokotkiem możliwe jest postępowanie wyczekujące oparte na założeniu, że większość chłonnokotków ma tendencję do samoograniczania. Proces ten zakłada utworzenie alternatywnych dróg spływu chłonki do układu żylnego i samoistnym ustąpieniu wycieku chłonki do jam ciała. U dzieci, które mogą być żywione enteralnie, należy włączyć do diety mieszanki MCT, leczenie żywieniowe jest istotnym elementem terapii. U znacznej ilości chorych z wrodzonym chłonnokotkiem konieczny jest drenaż odbarczający, co może wiązać się z licznymi działaniami niepożądanymi, jak utraty białka, płynów, elektrolitów, immnoglobulin i limfocytów zaburzających równowagę układu odpornościowego i zwiększające ryzyko rozwoju zakażenia.

W zakresie terapii farmakologicznej chłonnokotoku stosuje się somatostatynę (lub syntetyczny analog oktreotydy). Leki te wpływają na zmniejszenie przepływu chłonki i można je bezpiecznie stosować nawet u noworodków.

[Źródło: Romanowicz 2018, Wolski 2017]

Rokowanie

Objawy chłonnokotoku u noworodka i ich ciężkość zależą od ilości i umiejscowienia płynu, obraz choroby waha się od braku objawów klinicznych do ciężkich zagrażających życiu takich jak niewydolność oddechowa lub tamponada serca.

[Źródło: Romanowicz 2018]

3.5. Choroba Leśniowskiego-Crohna

Definicja

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Naturalny przebieg choroby: chLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynnikiem niepomyślnym rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

[Źródło: OT.4331.38.2018]

Etiologia i patogenez

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi:

- czynniki genetyczne: podłoże genetyczne chLC jest złożone – pierwszym zidentyfikowanym genem podatności był gen NOD2/CARD15 (ang. *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase activation and recruitment domain*). Związane z chLC mutacje tego genu są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Gen ten koduje białko cytoplazmatyczne biorące udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej na antygeny bakteryjne,
- czynniki środowiskowe, które u osób predysponowanych mogą inicjować lub nasilać kaskadę reakcji prowadzących do ujawnienia się choroby. Należą do nich m.in.: palenie papierosów, dieta bogata w węglowodany i tłuszcze oraz różne typy dodatków do żywności, przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz doustnych leków antykoncepcyjnych.

[Źródło: OT.4331.38.2018]

Rozpoznanie

Rozpoznanie oparte jest na typowych objawach, przebiegu choroby, wynikach badań radiologicznych, endoskopowych i histologicznych oraz wykluczeniu innych chorób. Żadne z badań pojedynczo nie jest diagnostyczne. Endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego i ileokolonoskopia są najbardziej przydatnymi metodami diagnostycznymi, ujawniającymi nasilenie i rozległość zmian w proksymalnym odcinku jelit, jelicie krętym i grubym. Ziarniniaki stwierdza się w zaledwie 25-50% przypadków chLC. Głębokie linie owrzodzeni, zmiany ogniskowe i okołodbytnicze wskazują na chLC. Badania obrazowe jak USG, TK, MRI mogą wykazać obrzęk błony śluzowej i ściany jelita. Badania rentgenowskie z kontrastem barytowym i obserwacja pasażu pozwala wykryć zmiany w jelicie cienkim. U 60% chorych występują przeciwciała przeciwko *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA).

[Źródło: *Pediatrics* 2011]

Obraz kliniczny

Wśród nieswoistych, ogólnych objawów chLC wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania). W zależności od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym można wyróżnić kilka postaci, do których należą:

- postać z zajęciem końcowego odcinka jelita krętego – niekiedy pierwszym objawem jest niedokrwistość, gorączka o nieznanym przyczynie, zgięciowy przykurcz w prawym stawie biodrowym wywołany ropniem zakątniczym. U większość chorych dominują bóle brzucha i biegunka,
- jelito grube – objawy mogą przypominać wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Najczęstszym objawem jest biegunka. Makroskopowa domieszka krwi występuje rzadko. Często występuje ból brzucha, zwłaszcza w przypadku zajęcia kątnicy i jelita krętego,
- jama ustna – ból jamy ustnej i dziąseł, owrzodzenia aftowe,
- przełyk – dysfagia, odynofagia,
- żołądek i dwunastnica – ból brzucha, wymioty (objawy przypominają chorobę wrzodową lub zwężenie odźwiernika),
- okolica odbytu – wyrosła skórne, owrzodzenia, szczeliny, ropnie i przetoki okołodbytowe; występują u 50-80% chorych z zajęciem jelita grubego, a w 27% przypadków mogą być pierwszym objawem choroby.

[Źródło: OT.4331.38.2018]

Epidemiologia

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

[Źródło: OT.4331.38.2018]

Leczenie

Podstawowa strategia leczenia polega na stopniowym włączaniu coraz silniej działających leków w miarę nasilenia się aktywności procesu zapalnego oraz w zależności od obecności objawów jelitowych i pozajelitowych. Postępowaniem z wyboru jest leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych. Leczenie chirurgiczne jest wskazane w przypadku powikłań lub nieskuteczności farmakoterapii.

1) Leczenie farmakologiczne

- salicylany – stosowane w leczeniu przewlekłym w łagodnej postaci choroby zlokalizowanej w jelicie grubym, cienkim i części krętniczo-kątniczej
- glikokortykosteroidy – przeznaczone do stosowania przewlekłego w przypadku choroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (szczególnie, gdy zmiany obejmują jelito kręte i/lub kątnicę)
- leki immunosupresyjne – stosowane głównie w długotrwałym leczeniu podtrzymującym remisję
- antybiotyki – stosowane głównie w przypadku powikłań, zwłaszcza w przypadku wystąpienia przetok i ropni okołoodbytowych.

2) Leki biologiczne – zarejestrowane w Polsce leki biologiczne do stosowania w chorobie Leśniowskiego-Crohna i wprowadzone na rynek, to leki, których działanie polega na blokowaniu działania TNF- α (inhibitory TNF- α). Wykazują one skuteczność zarówno w fazie zaostrzenia choroby pomagając osiągnąć remisję, jak i w leczeniu podtrzymującym remisję. Stosowane są w celu:

- uzyskania oraz podtrzymania remisji u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną,
- uzyskania zamknięcia przetok u chorych z przetokową postacią choroby Leśniowskiego-Crohna, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną.

3) Leczenie chirurgiczne – leczenie chirurgiczne obejmuje głównie leczenie powikłań choroby Leśniowskiego-Crohna. Około 60% pacjentów wymaga leczenia operacyjnego w okresie pierwszych 10 lat choroby. Pacjenci z przetokami, zwężeniem światła jelita, nawracającymi krwawieniami, przy braku skuteczności leczenia farmakologicznego mogą wymagać leczenia chirurgicznego.

4) Leczenie żywieniowe – leczenie żywieniowe to leczenie płynną bezresztkową dietą polimeryczną. Każdy rodzaj tej diety jest skuteczny w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Wykazano, że żywienie dojelitowe jest skuteczne w zaostrzeniach i podtrzymywaniu remisji u dzieci z chLC. W przypadku aktywnych zmian okołoodbytowych dieta elementarna może zmniejszyć ilość wypróżnień przy jednoczesnym podtrzymaniu dobrego stanu odżywienia.

Zalecane jest stosowanie diety bogatobiałkowej i bogatowęglowodanowej z normlaną zawartością tłuszczów (Pediatria 2011).

[Źródło: OT.422.18.2019]

Rokowanie

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

[Źródło: OT.4331.38.2018]

3.6. Mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego

Definicja i etiopatogeneza

Łańcuch oddechowy składa się z 5 czynnościowych kompleksów białkowych, a każdy z nich z wielu podjednostek kodowanych przez odrębne geny zlokalizowane w mitochondrialnym DNA. Deficytami kompleksów łańcucha oddechowego określa się uwarunkowane genetycznie zaburzenia (należące do grupy cytopatii mitochondrialnych), w których stwierdzono obecność defektu na jednym z etapów enzymatycznych oddychania mitochondrialnego. Deficyty kompleksów łańcucha oddechowego (kompleks I-IV i V) mogą być spowodowane niedoborami białek kodowanych w DNA jądrowym, dziedziczonym w sposób zgodny z zasadami Mendla, lub mutacjami w DNA mitochondrialnym.

[Źródło: *Pediatrics* 2008.]

Kardiomiopatia rozstrzeniowa (DCM, ang. *Dilated cardiomyopathy*) zwykle jest idiopatyczna, może być spowodowana wirusowym zapaleniem mięśnia sercowego, nieleczonymi tachyarytmiami, wadami serca i tętnic, czynnikami toksycznymi, oraz genetycznymi uwarunkowaniami lub schorzeniami metabolicznymi.

[Źródło: *Pediatrics* 2011]

Rozpoznanie

Kompleksowa diagnostyka cytopatii mitochondrialnych obejmuje metody, które umożliwiają uwzględnienie w rozpoznaniu co najmniej 4 kryteriów: klinicznego, biochemicznego, enzymatycznego i molekularnego, przy czym dwa ostatnie są wystarczająco wiarygodne w ustaleniu ostatecznego rozpoznania. Wykazanie deficytu enzymatycznego w biopsji mięśnia (najlepiej za pomocą kilku niezależnych technik diagnostycznych) stanowi podstawę rozpoznania. Dodatni wynik analizy DNA mitochondrialnego pozwala na dalszą szczegółową klasyfikację patogenetyczną tych zaburzeń.

[Źródło: *Pediatrics* 2008]

Badania diagnostyczne wykonywane przy DCM to m.in. badania obrazowe (radiogram), EKG, echokardiografia, cewnikowanie serca, biopsje endomiokardialne.

[Źródło: *Pediatrics* 2011]

Obraz kliniczny

Kwasica (acydemia) mleczanowa stanowi zasadniczy objaw biochemiczny pierwotnych zaburzeń oksydacyjnej fosforylacji w mitochondriach (cytopatii mitochondrialnych – miopatii i encefalomiopatii mitochondrialnych). Są one spowodowane deficytami poszczególnych kompleksów łańcucha oddechowego (I-IV) lub innymi zaburzeniami procesów produkcji i magazynowania energii w mitochondriach. Kwasicę mleczanową z hipoglikemią stwierdza się także w przebiegu wielu genetycznych chorób metabolicznych niewiązanych z procesami energetycznymi mitochondriów, a także w stanach niedotlenienia, niewyrównanej cukrzycy czy po znacznym wysiłku mięśniowym.

Dość typowe dla deficytów łańcucha oddechowego jest znaczne podwyższenie stosunku kwasu mlekowego do pirogronowego (L/P >20), ale nie zawsze występuje podwyższenie stężenia mleczanu we krwi. W badaniu biochemicznym mięśnia w hodowli fibroblastów stwierdza się obniżenie aktywności jednego lub kilku kompleksów łańcucha oddechowego (najczęściej kompleksu IV, deficyt oksydazy cytochromu C).

Deficyt kompleksu I łańcucha oddechowego, przenoszącego zredukowane ekwiwalenty (elektrony) z NADH na koenzym Q (reduktaza NADH-koenzym Q), ujawnia się klinicznie w różnym wieku. U niemowląt wystąpić może ciężka encefalopatia z kwasicą mleczanową lub postępująca polidystrofia niemowląt Alpersa, u dzieci starszych – przewlekła postępująca encefalopatia lub izolowana miopatia. Mogą wystąpić: hipotonia mięśniowa, ataksja, objawy piramidowe, drgawki ptoza, zanik nerwu wzrokowego lub *renitis pigmentosa*, głuchota pochodzenia neurogennego, MELAS.

[Źródło: *Pediatrics* 2008]

Chorzy z DCM mają ograniczoną wydolność fizyczną, upośledzone wzrastanie, nadmiernie się pocą, i mają *tachypnoe*, spowodowane pogarszaniem się funkcjonowania miokardium i powiększeniem jamy serca i spadkiem rzutu serca. Dalej pojawiają się objawy związane z zastojem krwi, jak hepatomegalii, fuczenia nad polami płucnymi rytm cwałowy możliwy do oceny w badaniu przedmiotowym.

[Źródło: *Pediatrics* 2011]

Epidemiologia

Szacuje się, że co najmniej 1 na 8000 osób w wieku <65 lat choruje na chorobę mitochondrialną lub należy do grupy ryzyka jej wystąpienia. Choroby mitochondrialne są prawdopodobnie rozpoznawane zbyt rzadko, co wynika z ich różnorodności fenotypowej oraz trudności diagnostycznych.

[Źródło: *Medycyna Praktyczna* 2012].

DCM to najczęściej występująca w pediatrii forma kardiomiopatii z rocznym współczynnikiem występowania na poziomie 4-8 przypadków na 100 tys. osób w Stanach Zjednoczonych i Europie).

[Źródło: *Pediatrics* 2011]

Leczenie

Istnieje niewiele danych na temat efektywności różnych terapii w zaburzeniach łańcucha oddechowego. U niektórych pacjentów z defektami łańcucha oddechowego pomocne było podawanie koenzymu Q i ryboflawiny. Kwas dwuchlorooctowy testowano zarówno w niedoborach kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej jak i w zaburzeniach łańcucha oddechowego z częściową odpowiedzią kliniczną na leczenie i wystąpieniem działań niepożądanych.

Postępowanie ambulatoryjne w DCM zwykle wymaga złożonego leczenia z zastosowaniem leków redukujących *after-load* i diuretyków. U dzieci korzystne efekty z terapii β -adrenolitykami są ograniczone w porównaniu do populacji dorosłych. W celu zapobiegania powstawania skrzeplin stosuje się warfarynę lub kwas acetylosalicylowy, a w leczeniu antyarytmicznym amiodaron. Wszczepianie kardiowerterów-defibrylatorów u dzieci jest ograniczone. Jeśli jest to możliwe wskazane jest leczenie przyczyny będącej podstawą DCM.

[Źródło: *Pediatrics* 2011]

Rokowanie

W rodzinach niektórych pacjentów występuje mutacja mitochondrialnego DNA, rokowanie jest niepomyślne. Zgon następuje przy objawach niewydolności ośrodka oddechowego.

[Źródło: *Pediatrics* 2011]

W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego wskazana jest kwalifikacja do przyczepu serca.

[Źródło: *Pediatrics* 2008]

3.7. Naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego

Definicja

Wrodzony zespół naczyniakowości jelita cienkiego (WZNLJ, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki. Etiologia choroby pozostaje nieznana, rodzinne występowanie jest rzadkie, prawdopodobny jest udział czynników genetycznych.

[Źródło: *Buda* 2012, *Rybak* 2009]

Rozpoznanie

Diagnostyka obejmuje badania laboratoryjne, obrazowe oraz histopatologiczne. Rozpoznanie potwierdza się na podstawie badania endoskopowego i stwierdzenia limfangiektazji w badaniu histologicznym bioptatu jelit. Charakterystyczne cechy sugerujące WZNLJ to: hipoalbuminemia, hipoproteinemia, limfocytopenia lub hipogammaglobulinemia. Enteropatię wysiękową stwierdza się na podstawie podwyższonego stężenia alfa-1-antytrypsyny w kale. Ujemny wynik nie wyklucza rozpoznania, zdarza się w postaciach segmentalnych limfangiektazji, pomocne w diagnostyce są wtedy endoskopia kapsułkowa i laparotomia zwiadowcza. Dodatkowo wymienia się: badanie z użyciem tomografii komputerowej (TK) jamy brzusznej, badanie ultrasonograficzne (USG), scyntygrafia albuminowa oraz limfoscyntygrafia, przydatne szczególnie w diagnostyce różnicowej.

[Źródło: *Buda* 2012, *Orphanet* 2008]

Obraz kliniczny

Pierwszym i kluczowym objawem WZNLJ są obrzęki o różnym i zmiennym nasileniu. Zazwyczaj są symetryczne ale mogą dotyczyć tylko jednej kończyny, mogą to być także wysięki do jam ciała (wodobrzusze, prześięk do worka osierdziowego, prześięk do opłucnej). Opisywane były także przypadki obrzęku płodu. Przyczyną obrzęków jest spadek ciśnienia onkotycznego we krwi, a także zwiększone ciśnienie w obrębie naczyń limfatycznych, które powoduje przesączenie się chłonki do trzeciej przestrzeni. Częstymi objawami u dzieci z WZNLJ i związaną z tym jelitową ucieczką białka, są biegunki, bóle brzucha, objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, objawy hipokalcemii, a także niedobór masy ciała i wzrostu.

[Źródło: *Orphanet* 2008, *Rybak* 2009]

Epidemiologia

Wrodzony zespół naczyniakowości limfatycznej jelit jest bardzo rzadkim schorzeniem. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

[Źródło: *Orphanet* 2008]

Leczenie

Leczenie jest objawowe, polega przede wszystkim na stosowaniu diety beztłuszczowej z suplementacją olejów MCT, które są wchłaniane bezpośrednio do krążenia wrotnego, nie przeciążając naczyń chłonnych jelit. Pozostałe możliwe do zastosowania terapie obejmują antyplazminę, oktreotyd i kortykosteroidy. W przypadkach segmentalnej choroby lub postaci opornych na leczenie objawowe zastosowanie znajduje leczenie chirurgiczne z resekcją zajętego odcinka jelita.

[Źródło: *Buda* 2012, *Orphanet* 2008]

Rokowanie

WZNLJ jest chronicznym schorzeniem, wymagającym długoterminowej niskotłuszczowej diety z suplementacją MCT. Głównym objawem obniżającym jakość życia jest obrzęk dolnych kończyn, w tym obrzęk limfatyczny mogący powodować komplikację i wymaga specjalnych środków jak użycie bandaży czy stosowanie manualnego drenażu. W przebiegu WZNLJ mogą pojawić się stany zagrażające życiu, jak chłoniak czy wysięk opłucnowy lub osierdziowy.

[Źródło: Orphanet 2008]

3.8. Liczebność populacji wnioskowanej

3.8.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych. Na podstawie przekazanych danych nie jest możliwe oszacowanie populacji, która mogłaby stosować ŚSSPŻ Monogen.

Opinia dr n. med. Jolanty Wierzby (KW w dz. pediatrii metabolicznej) odnosi się do deficytów LCHAD, VLCHAD i CACT, opinia prof. dr hab. Jacka Białkowskiego (KK w dz. kardiologii dziecięcej) dotyczy chłonnokotoku (w tym stanu po zabiegach kardiologicznych) oraz mitochondrialnej kardiomiopatii z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego. Stanowisko dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej (KK w dz. pediatrii metabolicznej) dotyczy wszystkich przedmiotowych wskazań

Tabela 1. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowanie
Chłonnokotok (w tym stanu po zabiegach kardiologicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego	
Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dz. kardiologii dziecięcej	„Problem raczej marginalny, ale istotny klinicznie dla dotyczących go pacjentów (...)”
Deficyt LCHAD, VLCHAD i CACT, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego	
Dr n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzka w dz. pediatrii metabolicznej	„Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8/10000 w Europie . występowanie deficytu VLCAD wynosi ok. 1:40 000, nie znalazłam danych dotyczących częstości występowania deficytu CACT, ale jest to najrzadsze z powyższych schorzeń. Zwykle w Polsce rodzi się ki koro dzieci z powyższymi zaburzeniami i są wykrywane w okresie noworodkowym dzięki badaniom przesiewowym prowadzonym od 2010 roku.”
Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowa w dz. pediatrii metabolicznej	„Szacowana liczba nowych pacjentów z przedmiotowymi wrodzonymi wadami metabolizmu wykrywanych w ciągu roku to: deficyt LCHAD/MTP: 3-5, deficyt VLCAD: 5-7, deficyt CACT: 0-1, choroba mitochondrialna z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego: 2-6.”

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana – opis

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) Monogen nie znajduje się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt ten był sprowadzany z zagranicy w ramach importu docelowego w okresie lipiec 2016- kwiecień 2019. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące ŚSSPŻ Monogen na podstawie ulotki ze strony producenta (Ulotka Monogen).

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

Nazwa handlowa, postać, opakowanie	Monogen, puszka, proszek á 400 g
Opis producenta	Kompletny w składnki odżywcze nisko tłuszczowy pokarm z białkiem serwatki w proszku, z niską zawartością długołańcuchowych trójglicerydów i z wysoką zawartością MCT. Zawiera kwas linolowy i kwas alfa-linolenowy. Preparat suplementowany kwasem dokozaheksaenowym i kwasem arachidonowym
Droga podania	doustnie
Wskazania do stosowania	Służy do leczenia żywieniowego w zaburzeniach wymagających niskiej podaży długołańcuchowych trójglicerydów i z wysoką podażą MCT, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> • defekty oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCAD, deficyt transferazy palmitoilowej karnityny) • pierwotny i wtórny niedobór lipazy lipoproteinowej (hiperlipoproteinemia typu 1) • chłonekoto • limfangiektazje
Dawkowanie	Nadaje się jako jedyne źródło pożywienia u niemowląt lub jako pokarm uzupełniający dla dzieci >1 r.ż. oraz dorosłych. *Dawkowanie zależy od masy ciała oraz wieku pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny	Nutricia Advanced Medical Nutrition

[Źródło: Ulotka Monogen <http://www.nutricia.ie/products/view/monogen>, *opinia Konsultanta Wojewódzkiego w dz. pediatrii metabolicznej – Jolanty Wierzbę]

Szczegółowy skład preparatu Monogen przedstawia poniższa tabela (na podstawie ulotki producenta):

Tabela 3. Skład produktu Monogen.

Składniki odżywcze	Zawartość w 100 g
Wartość energetyczna	444 kcal, 1871 kJ
Białko	12,9 g
Węglowodany	69,1 g
cukry	13,4 g
Tłuszcze	12,9 g
nasycone	11,2 g
jednonienasycone	0,4 g
wielonienasycone	1,3 g
LCT	16%
MCT	84%
n6:n3	4,2:1
kwasu linolowy	900 mg
kwas α-linolowy	170 mg
kwas dokozaheksaenowy (DHA)	60 mg
Kwas arachidonowy (AA)	60 mg
Błonnik pokarmowy	0 g
Składniki mineralne	
Sód	213 mg
Potas	413 mg
Chlor	315 mg
Wapń	357 mg
Fosfor	214 mg

Magnez	44 mg
Żelazo	6,7 mg
Cynk	4,5 mg
Miedź	0,36 mg
Magnez	0,36 mg
Molibden	20,9 µg
Selen	11,5 µg
Chrom	10,6 µg
Jod	80,3 µg
Witaminy	
Witamina A	325 µg R.E.
Witamina D	11,9 µg
Witamina E	4,9 mg α T.E.
Witamina K	17,9 µg
Tiamina	0,36 mg
Ryboflawina	0,49 mg
Niacyna	3 mg
Kwas pantotenowy	2,2 mg
Witamina B6	0,44 mg
Kwas foliowy	67,8 µg
Witamina B12	0,67 µg
Biotyna	14,2 µg
Witamina C	60,1 mg
Pozostałe	
Cholina, mg	101
Inozytol, mg	88,7
Woda	
Osmolalność (w roztworze 16,8%)	235 mOsm/kg H ₂ O
R.E. - retinol equivalents – równowartość retinolu	
αT.E. –α tocopherol equivalents – równowartość α-tokoferolu	

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

ŚSSPŻ Monogen był oceniany przez Agencję w roku 2014 we wskazaniach deficyt LCHAD i VLCAD i uzyskał pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendację Prezesa Agencji.

Zgodnie z danymi otrzymanymi z MZ produkt Monogen, puszcza, proszek á 400 g sprowadzany był w ramach importu docelowego we wskazaniach deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego i naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego, a w okresie lipiec 2016 - kwiecień 2019 wydano łącznie 103 zgód na refundację i sprowadzono łącznie 5380 opakowań.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 4 opinie ekspertów dotyczące stosowania ŚSSPŻ Monogen, z czego w raporcie przedstawiono 3 opinie.

Opinia dr n. med. Jolanty Wierzby (KW w dz. pediatrii metabolicznej) odnosi się do deficytów LCHAD, VLCHAD i CACT, opinia prof. dr hab. Jacka Białkowskiego (KK w dz. kardiologii dziecięcej) dotyczy chłonnokotoku (w tym stanu po zabiegach kardiochirurgicznych) oraz mitochondrialnej kardiomiopatii z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego. Stanowisko dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej (KK w dz. pediatrii metabolicznej) dotyczy wszystkich przedmiotowych wskazań.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję, na zlecenie Ministra Zdrowia, oceny technologii medycznych.

Otrzymane odpowiedzi ekspertów prezentują poniższe tabele.

Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące finansowania Monogen w ocenianych wskazaniach

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. Jacek Białkowski - Konsultant Krajowy w dz. kardiologii dziecięcej		
<i>Nie wypełniono</i>	<i>Nie wypełniono</i>	<i>Nie wypełniono</i>
Dr n. med. Jolanta Wierzba - Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii metabolicznej		
„Moja wypowiedź dotyczy zastosowania preparatu w wybranych, wymienionych przez Agencję zaburzeniach beta oksydacji kwasów tłuszczowych. Deficyt LCHAD, VLCHAD oraz CACT należą do grupy zaburzeń beta oksydacji kwasów tłuszczowych. We wszystkich wymienionych zaburzeniach choroba może ujawnić się już w okresie noworodkowym, a jej przebieg (m.in. kardiomiopatia) stanowi zagrożenie życia pacjenta, w łagodniejszym fenotypie objawy chorobowe nasilają się w warunkach zwiększonego katabolizmu. Podstawą leczenia jest więc unikanie głodzenia oraz zastosowanie odpowiednio zbilansowanej diety. Jak dotąd podejmowane są próby wypracowania zindywidualizowanego leczenia dietetycznego dla powyższych grup pacjentów, oparte na doświadczeniach klinicznych wielu ośrodków, jednak daleko jest do ustalenia konsensusu postępowania, panuje jednak zgodność co do konieczności zastosowania jako źródła energii pożywienia zawierającego średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (Spiekerkoefter, Immonen, Porter). Stopniowo zwiększa się także na rynku dostępność tego typu leczniczych produktów dietetycznych przeznaczonych dla tej grupy pacjentów Preparat Monogen, zgodnie z zaleceniami producenta przeznaczony jest do stosowania w okresie pierwszego roku życia oraz dla pacjentów powyżej okresu niemowlęcego jako uzupełnienie diety. Poza obniżoną zawartością tłuszczów LCT, zawiera tłuszcze MCT, jest także wzbogacany w kwas linolowy oraz alfa linolowy, z dodatkową suplementacją kwasu arachidonowego oraz DHA. <u>Jestem za zastosowaniem powyższego preparatu w wymienionych powyżej schorzeniach.</u> ”	-	„Na polskim rynku dostępne jest przynajmniej kilka preparatów żywieniowych o podobnym przeznaczeniu i podobnym składzie, przede wszystkim jeśli chodzi o zawartość kwasów tłuszczowych.”

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia (wg Ustawy o świadczeniach)

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dz. kardiologii dziecięcej	Dr n. med. Jolanta Wierzbą Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii metabolicznej
	Chłonkotok (w tym stanu po zabiegach kardiochirurgicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego	Deficyty LCHAD, VLCAD i CACT
Przedwczesny zgon	<i>Nie wypełniono</i>	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		x
Niezdolność do pracy		x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba		
Obniżenie jakości życia		x
Uzasadnienie		-

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- National Health and Medical Research Council (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>);
- KCE - Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/en/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/>);
- Trip DataBase (www.tripdatabase.com);
- Agency for Health Research and Quality, (<http://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>);
- Pubmed (www.pubmed.gov);
- Strony zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzanego w dniu 06.06.2019 r. odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących leczenia w ocenianych wskazaniach.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Deficyty CACT, VLCAD, LCHAD
BIMDG 2013/2017 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne leczenie noworodków z rodzinną historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (również w przypadku gdy istnieje tylko podejrzenie). (<i>British Inherited Metabolic Disease Group</i>, ostatni przegląd dokumentu w kwietniu 2017)</p> <p>Leczenie niemowląt z historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych w rodzinie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niedobór LCHAD, CACT i ujawniające się w wieku niemowlęcym deficyty VLCAD/CPT II (niedobór palmitylotransferazy karnityny). Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe powinny być ograniczone. Należy karmić niemowlę mieszankami dla dzieci, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zostały zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) (tj.: Monogen lub Lipistart). • Późno ujawniający się deficyt VLCAD. Niemowlę może otrzymywać mieszankę mleczną dla zdrowych niemowląt lub może być dodatkowo karmione piersią. <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PGE 2014 (Polska)</p>	<p>Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego.</p> <p>W zaburzeniach oksydacji kwasów tłuszczowych pod nadzorem specjalistycznym możliwe jest częściowe karmienie mlekiem kobiecym, które jest uzupełnione odpowiednio dobranym specjalnym preparatem mlekozastępczym. Wskazany jest preparat uzupełniający niskotłuszczowy, <u>ew. MCT</u>, dobrany indywidualnie do potrzeb.</p> <p>W dokumencie nie wymieniono ŚSSPŻ Monogen.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>IDPH 2012 (USA)</p>	<p>Dokument stanowi informację dla lekarzy o zaburzeniach oksydacji kwasów tłuszczowych (<i>Illinois Department of Public Health</i>).</p> <p>W przypadku zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych do których zalicza się m.in. CACT (występujący bardzo rzadko), LCHAD i VLCAD (występujące rzadko), może być przepisana suplementacja L-karnityną, <u>dieta nisko tłuszczowa</u> i domowe monitorowanie poziomu glukozy w zależności od danego schorzenia.</p> <p>W większości zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych należy unikać głodówki.</p> <p>W dokumencie nie wymieniono ŚSSPŻ Monogen.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>EFNS 2011 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą mitochondrialnych zaburzeń metabolizmu kwasów tłuszczowych (<i>European Federation of Neurological Societies</i>).</p> <p>Głównym zaleceniem w zaburzeniach beta-oksydacji mitochondrialnej jest unikanie głodzenia (dowód klasy IV: serie przypadków).</p> <p>Spożycie tłuszczu powinno być ograniczone do 25% całkowitej ilości kalorii, a ilość długołańcuchowych kwasów tłuszczowych powinna zostać zmniejszona (dowody klasy IV: serie przypadków).</p> <p>Leczenie w deficycie LCHAD polega na unikaniu głodzenia i długich przerw między posiłkami, podawaniu wysokowęglowodanowej i niskotłuszczowej diety (klasa dowodów IV: serie przypadków).</p> <p>W dokumencie nie wymieniono ŚSSPŻ Monogen.</p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy deklarują brak konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>AGE 2010 (USA)</p>	<p>Dokument dotyczy interwencji żywieniowych u dzieci ze specjalnymi potrzebami opieki zdrowotnej.</p> <p>W deficycie LCHAD zaleca się stosowanie diety niskotłuszczowej i ograniczenie spożycia długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz unikanie głodzenia.</p> <p>W deficycie VLCAD zaleca się stosowanie diety niskotłuszczowej i ograniczenie spożycia bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz unikanie głodzenia. W obu deficytach zaleca się również suplementację <u>olejem MCT</u>.</p> <p>W dokumencie nie wymieniono ŚSSPŻ Monogen.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p>AKGE 2009 (USA-Kanada)</p>	<p>Konsensus ekspertów dotyczący protokołu praktyki klinicznej w VLCAD.</p> <p>Dieta w deficycie VLCAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas głodzenia: <ul style="list-style-type: none"> Panel ekspertów zgodził się, że zapobieganie katabolicznemu stresowi wywołanemu głodem jest kluczowym aspektem postępowania dietetycznego. Jakkolwiek nie podjęto decyzji jak długo może trwać przerwa w jedzeniu u niemowląt. • Wybór mieszanki <ul style="list-style-type: none"> W odniesieniu do wyboru mieszanki do żywienia niemowląt dostępnej na receptę, panel ekspertów wskazał następujące opcje: karmienie piersią, karmienie piersią uzupełnione o MCT, specjalne mieszanki, specjalne mieszanki wzbogacone MCT (ok. 50% tłuszczów jako MCT, np. Pregestamil, Special Care Advance, itp.) i mieszanki <u>wzbogacone maksymalnie MCT</u> (np. Portagen lub Monogen). Aktualnie mieszanki <u>wzbogacone maksymalnie MCT</u> są przeznaczone dla dzieci starszych niż 12 miesięcy i same mogą nie zaspokajać potrzeb na niezbędne, nienasycone kwasy tłuszczowe i inne składniki. Istotne jest, aby rozważyć konsekwencje żywieniowe zastosowania tych mieszanek u niemowląt i wprowadzić wsparcie żywieniowe w celu zapewnienia pokrycia potrzeb. • VLCAD-C (ciężki fenotyp niemowlęcy) < 12 miesiąca życia – karmienie piersią <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezobjawowy deficyt VLCAD-C <ul style="list-style-type: none"> U niemowląt karmionych piersią większość ekspertów (54%) nie zalecało jego zaprzestania, tak długo jak funkcjonowanie serca pozostaje w normie, podczas gdy 30% ekspertów zalecało jego przerwanie na rzecz mieszanek <u>wzbogaconych maksymalnie o MCT</u> (pozostałych 16% pozostało neutralnych). U dzieci karmionych sztucznie większość ekspertów zaproponowało stosowanie mieszanek <u>wzbogaconych o maksymalną ilość MCT</u> (w porównaniu do mieszanek zawierających MCT), ale nie osiągnięto konsensusu rekomendacji (64%); pozostali eksperci, którzy zalecali zmianę mieszanki sugerowali tę wzbogaconą MCT. ○ Objawowy deficyt VLCAD-C

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>U dzieci karmionych piersią lub sztucznie z obecną patologią serca zalecono zmianę sposobu karmienia na mieszanki <u>wzbogacone maksymalnie MCT</u> (85-86%) (pełen konsensus ekspertów).</p> <ul style="list-style-type: none"> • VLCAD-C (ciężki fenotyp niemowlęcy) > 12 miesiąca życia <ul style="list-style-type: none"> ○ Bezobjawowy deficyt VLCAD-C <p>W przypadku zaleceń dla dzieci powyżej 12. miesiąca życia osiągnięto jednogłośne stanowisko, że modyfikacja diety powinna obejmować co najmniej pewne ograniczenia LCT i suplementację MCT (nie osiągnięto konsensusu, co do poziomu wartości – 57% ekspertów wskazało 10% redukcję LCT; MCT powinno zapewniać 20% dziennej energii).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Objawowy deficyt VLCAD-C <p>Osiągnięto konsensus, że u osób z objawami patologii serca dieta powinna zawierać ograniczoną ilość LCT. Dodatkowo pacjenci powinni otrzymywać suplementację MCT (osiągnięto „smukły” konsensus [69% zgód, 11% brak zgody, 20% neutralnych] w zakresie dostarczania 10% kalorii z LCT i co najmniej 20% kalorii z MCT).</p> • VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci <12 miesiąca życia karmione piersią <p>U dzieci karmionych piersią z bezobjawowym VLCAD zaleca się kontynuowanie tego rodzaju karmienia (93%). Wśród ekspertów 36% rozważało dodanie suplementacji MCT, ale większość była jej przeciwna (42%). W przypadku objawowego VLCAD-H (nietolerancja głodu) osiągnięto marginalny konsensus dotyczący uzupełnienia diety dziecka karmionego piersią o MCT lub stosowanie mieszanek wzbogaconych MCT (71%), chociaż 21% ekspertów preferowało suplementację lub zamianę karmienia piersią na mieszanki <u>wzbogacone maksymalnie MCT</u>.</p> <ul style="list-style-type: none"> • VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci <12 miesiąca życia karmione sztucznie <p>Nie osiągnięto konsensusu w zakresie żywienia dzieci z objawami i bez objawów deficytu VLCAD, chociaż większość zalecała zmianę mieszanki, aby zwiększyć spożycie MCT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • VLCAD-H i VLCAD-M (łagodne fenotypy) – dzieci >12 miesiąca życia <p>Osiągnięto konsensus, iż pacjentom powinno się zaoferować modyfikację diety. Proponowana dieta powinna być dostosowana do wieku i być wzbogacona o MCT (75%). W przypadku pacjentów z nietolerancją głodu w wywiadzie zaleca się modyfikację dietetyczną w celu prewencji głodu (silny konsensus – 92%). Najczęściej zalecano dietę dostosowaną do wieku z suplementacją MCT (71%). W przypadku dzieci z deficytem VLCAD-M (miopatia) wskazano, że powinno się zaoferować modyfikację diety (silny konsensus – 92%). Najczęściej zalecano dietę dostosowaną do wieku z suplementacją MCT (78%).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła zaleceń: wskazano, iż wszystkie zalecenia są stopnia D – na podstawie serii przypadków i opinii ekspertów</i></p>
<p>EGE 2010 (Europa)</p>	<p>Rekomendacje konsensusu ekspertów leczenia defektów oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.</p> <p>Deficyt VLCAD</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawowy deficyt VLCAD <p>U niemowląt w wieku 0-4 miesiące nie zaleca się karmienia piersią lub stosowania mieszanek mlecznych; dieta powinna składać się w 100% ze specjalnych mieszanek niskotłuszczowych, np.: Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT. Pacjenci powyżej 4 miesiąca życia (po wprowadzeniu pokarmów stałych) zazwyczaj otrzymują dietę z ograniczeniem tłuszczów (ok 30-40% całkowitej energii), zmodyfikowaną o tłuszcze w postaci suplementacji MCT (ok 20% całkowitej energii); 3-4% energii powinno pochodzić z niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowy deficyt VLCAD <p>u niemowląt w wieku od 0 do 4 miesiąca zaleca się stosowanie pół na pół – karmienia piersią i specjalnych mieszanek niskotłuszczowych (Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT). Po 4 miesiącu życia zaleca się niewielką redukcję tłuszczów (do 30-40% całkowitej energii) i 10-15% energii powinno pochodzić z MCT.</p> <p>Deficyt LCHAD (objawowy i bezobjawowy)</p> <p>U pacjentów zarówno z objawowym, jak i bez objawowym deficytem LCHAD przyjmowanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT) powinno być tak niskie, jak to możliwe. U niemowląt w wieku 0-4 miesięcy obligatoryjne jest stosowanie mieszanek z niską zawartością LCT i wysoką – MCT (np. Monogen, SHS lub Basic-f, Milupa z olejem MCT), które w pełni pokrywają zapotrzebowanie żywieniowe. Ponadto wskazana jest dodatkowa suplementacja niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych. U pacjentów, którzy mogą przyjmować stałe pożywienie, powyżej 4 miesiąca życia, w diecie należy ograniczyć tłuszcze (do 25-30% całkowitej energii; 20-25% energii z tłuszczów powinno pochodzić z MCT, a 3-4% energii z niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych). Podaż LCT powinna być jak najniższa.</p> <p><i>Konflikt interesów i źródło finansowania: w oparciu o wyniki przedstawione na warsztatach, sponsorowanych przez Milupa Metabolics</i> <i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiologicznych)	
<p>AGE 2010 (USA)</p>	<p>Dokument dotyczy interwencji żywieniowych u dzieci ze specjalnymi potrzebami opieki zdrowotnej. Leczenie żywieniowe chłonkotoku obejmuje stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu. Niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o <u>średniej długości łańcucha (MCT)</u>. W dokumencie nie wymieniono ŚSSPŻ Monogen.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i>
ACR 2016 (USA)	Dokument dotyczy planowania leczenia chłonnokotoku (<i>American Collage of Radiology</i>) Środki zachowawcze obejmują leczenie przyczyn chłonnokotoku, torakocenteza, i modyfikacje dietetyczne, takie jak całkowite żywienie pozajelitowe lub <u>dieta beztłuszczowa</u> , w celu zmniejszenia produkcji chłonki, a w konsekwencji zmniejszenie przepływu przez przewód piersiowy. Leczenie inwazyjne obejmuje chirurgiczne podwiązanie przewodu piersiowego, pleurodezę i embolizację przewodu piersiowego. Rzadziej wykonywane są drenaże tunelowe lub opłucnowe, chociaż nie zaleca się długotrwałego drenażu ze względu na zwiększone ryzyko pow kłań. W dokumencie nie wymieniono ŚSSPŻ Monogen. <i>Konflikt interesów: brak informacji</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji</i> <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i>
Dodatkowe źródła: OT.4311.14.2018, OT.4311.18.2018 <u>Skróty:</u> CACT – translokaza karnitynoacylokarnitynowa, LCHAD – dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, LCT – długołańcuchowe triglicerydy, MCT – średniołańcuchowe triglicerydy, VLCAD – dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu	

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego ŚSSPŻ o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących leczenia zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (deficytów CACT, LCHAD i VLCAD), tj. AKGE 2009, AGE 2010, BIMDG 2013/2017, EFNS 2011, EGE 2009, IDPH 2012 oraz PGE 2014.

W wytycznych klinicznych zalecane jest, aby w deficycie LCHAD, VLCAD i CACT ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. Równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi. U niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT (w dokumentach BIMDG 2013/2017, EGE 2010 oraz AKGE 2009, między innymi preparatami jest wymieniany Monogen). Dzieci z LCHAD nie powinny być karmione mlekiem matki, natomiast w deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak dieta ta powinna być uzupełniona mieszankami zawierającymi MCT. U starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej).

Odnaleziono 2 dokumenty odnoszące się do leczenia chłonnokotoku: AGE 2010 oraz ACR 2016. Żaden z tych dokumentów nie wymienia Monogenu, oba opisują że leczenie żywieniowe obejmuje dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, dodatkowo w AGE 2010 opisano, że niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT).

W stanowisku dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska (KK w dz. pediatrii metabolicznej) opisuje:

„Preparat Monogen charakteryzuje się odpowiednim składem i wartością odżywczą dla zastosowania w postępowaniu dietetycznym w w/w wskazaniach. Kompozycja tłuszczu składa się w przeważającej ilości ze średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT), a w minimalnej z długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT). Zawiera niezbędne kwasy z rodziny omega-3 i omega-6, takie jak kwas linolowy, α-linolenowy, arachidonowy oraz dokozaheksaenowy i eikozapentaenowy. Stanowi pełnowartościowe pożywienie, dostarczające białka, węglowodanów, tłuszczów, witamin i składników mineralnych dla niemowląt i uzupełniająco dla małych dzieci. Ponadto preparat Monogen może być stosowany przejściowo u starszych dzieci i dorosłych w sytuacjach wymagających np. żywienia przez sondę dożołądkową lub stomię lub jako dodatkowy posiłek nocny w stanach niewyrównania metabolicznego lub niedożywienia pacjenta. Co do wskazań wymienionych w piśmie tj. „chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna” czy „naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego: w pojedynczych przypadkach preparat Monogen stosowany w sposób nieciągły prawdopodobnie może być przydatny, ale zasadność jego podawania powinna być rozważana indywidualnie u każdego pacjenta i zatwierdzana przez konsultanta właściwego dla danej dziedziny, bowiem powyższe choroby nie należą do zakresu pediatrii metabolicznej.

Inaczej przedstawia się użycie preparatu Monogen u pacjenta z rozpoznaniem „mitochondrialnej kardiomiopatii z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego”, w której to chorobie czasem przeprowadza się próby leczenia dietą ketogenną, Wówczas preparat Monogen może służyć jako źródło tłuszczu MCT dla lepszego

skonstruowania diety pacjenta u uzyskania pożądanego stosunku ketogennego. Z tego powodu także w przypadku innych rozpoznań, w których zalecana jest dieta ketogenna, może być uzasadnione stosowanie preparatu Monogen.

W mitochondrialnych zaburzeniach spalania długłańcuchowych kwasów tłuszczowych takich jak: deficyt LCHAD/MTP, deficyt VLCAD czy deficyt CACT leczenie dietetyczne polegające na redukcji tłuszczu LCT trwa przez całe życie.”

6.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac, Agencja otrzymała 4 opinie ekspertów dotyczące stosowania ŚSSPŻ Monogen, z czego w raporcie przedstawiono 3 opinie.

Opinia dr n. med. Jolanty Wierzby (KW w dz. pediatrii metabolicznej) odnosi się do deficytów LCHAD, VLCHAD i CACT, opinia prof. dr hab. Jacka Białkowskiego (KK w dz. kardiologii dziecięcej) dotyczy chłonkotoku (w tym stanu po zabiegach kardiochirurgicznych) oraz mitochondrialnej kardiomiopatii z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego. Stanowisko dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej (KK w dz. pediatrii metabolicznej) dotyczy wszystkich przedmiotowych wskazań.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we ocenianych wskazaniach wg opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Chłonkotok (w tym stanu po zabiegach kardiochirurgicznych), mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego					
Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dz. kardiologii dziecięcej	„Dieta beztłuszczowa jest stosowana w chłonkotoku. (...)”	„Nie znam”	„W przypadku chłonkotoku dieta beztłuszczowa.”	„Nie wiem nie jestem ekspertem w tym temacie”	„Nie znam (...)”
Deficyty LCHAD, VLCAD i CACT					
Dr n. med. Jolanta Wierzba Konsultant Wojewódzki w dz. pediatrii metabolicznej	„Na polskim rynku dostępne jest przynajmniej kilka preparatów żywieniowych o podobnym przeznaczeniu i podobnym składzie, przede wszystkim jeśli chodzi o zawartość kwasów tłuszczowych.”	„Na polskim rynku dostępne jest przynajmniej kilka preparatów żywieniowych o podobnym przeznaczeniu i podobnym składzie, przede wszystkim jeśli chodzi o zawartość kwasów tłuszczowych.”	„MCT oil”	„Skuteczność postępowania wynika z tolerancji pacjenta na dany typ preparatu żywieniowego.”	„Zgodnie z przyjętymi rekomendacjami na rynku polskim znajduje się kilka preparatów przeznaczonych do stosowania u tej grupy pacjentów (z odpowiednią zawartością tłuszczu).”

Zdaniem KK w dz. pediatrii metabolicznej, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej „alternatywnym do preparatu Monogen jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego o nazwie Lipistart, także dostępny na wniosek o import docelowy. W mojej wiedzy obecnie na polskim rynku nie ma innego preparatu spełniającego wymagania ilościowe i jakościowe we wskazaniach jak wyżej. Uzupełniająco do diety z ograniczeniem tłuszczu LCT stosowane są ponadto preparaty takie jak np.: olej MCT, MCT procal, Liquigen, Milupa Basic-f, które także są dostępne na wniosek o import docelowy.”

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.06.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: *monogen*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych dla ŚSSPŻ Monogen.

6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu Monogen we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego i naczyńkowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów LCHAD, VLCAD i CACT zalecana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Natomiast w leczeniu chłonkotoku wytyczne wskazują, że leczenie żywieniowe powinno obejmować dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, a niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT).

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego ŚSSPŻ o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyńkowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.38) aktualnie ze środków publicznych refundowanych jest 7 preparatów we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, w tym 2 wzbogacone o MCT, tj: Bebilon pepti MCT i Humana z MCT oraz 1 preparat we wskazaniu indukcja remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5 roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane ŚSSPŻ objętych refundacją.

Tabela 8. ŚSSPŻ refundowane we wnioskowanych wskazaniach zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ

Lp.	Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka i zawartość opakowania	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	PO	WDŚ
Grupa limitowa: 217.8 Diety eliminacyjne mlekozastępcze - hydrolizaty białek mleka									
1	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Bebilon pepti 1 DHA, proszek, 400g	27,02	28,37	33,21	20,42	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe	30%	18,92
2	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Bebilon pepti 2 DHA, proszek, 400g	31,92	33,52	41,05	41,05		30%	12,32

Grupa limitowa: 217.1 Diety eliminacyjne mlekozastępcze początkowe przeznaczone dla niemowląt od urodzenia									
3	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Humana SL, proszek, 650g	17,50	18,38	23,56	23,56	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe	30%	7,07
Grupa limitowa: 217.3 Dieta peptydowa kompletna									
4	Dieta eliminacyjna mlekozastępcza	Nutrison advanced Peptisorb Powder, proszek, 4 szt. x 125 g (500 g)	39,90	41,90	49,36	40,07	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe	30%	21,31
5	Dieta mlekozastępcza	Infatrini Peptisorb, płyn doustny, 800 ml (4 x 200 ml)	38,38	40,30	48,82	48,82		30%	14,65
Grupa limitowa: 217.4 Diety eliminacyjne z MCT									
6	Dieta eliminacyjna z MCT	Bebilon pepti MCT, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 2155 kJ/100 g, 450g	35,10	36,86	42,37	26,18	Zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe	30%	24,04
7	Dieta eliminacyjna z MCT	Humana z MCT, proszek, 350 g	13,39	14,06	18,37	18,37		30%	5,51
Grupa limitowa: 246.0 Dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2 (transformujący czynnik wzrostu beta-2) w indukcji remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5 roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna									
8	Dieta kompletna zawierająca TGF-beta 2	Modulen IBD, proszek, 400 g	60,48	63,50	74,35	74,35	Indukcja remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5 roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna	ryczałt	3,20
Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy									

Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować następujące z analizowanych wskazań produktu Monogen: deficyty LCHAD, VLCAD i CACT oraz mitochondrialną kardiomiopatię z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego.

Dodatkowo, z informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr OT.4311.14.2018 wynika, że w latach 2016-2018 w ramach importu docelowego dla polskich pacjentów sprowadzane były następujące ŚSSPM: MCT Pepdite, MCT Pepdite 1+, Lipistart, MCT Oil/ MCT Oil Module, MCT Procal i Monogen. Wszystkie te produkty mogą stanowić terapie alternatywne dla wnioskowanej, biorąc pod uwagę wskazania deficyt VLCAD, LCHAD.

Oceny Agencji

Agencja oceniała zasadność wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego następujących preparatów:

- w 2013 r. Lipistart (deficyt LCHAD i VLCAD),
- w 2014 r. Monogen (deficyt LCHAD i VLCAD),
- w 2017 r. MCT Procal (deficyt LCHAD i VLCAD),
- w 2018 r. MCT Pepdite (deficyt LCHAD i VLCAD),
- w 2018 r. MCT Oil (deficyt LCHAD, VLCAD i CACT).

MCT Procal uzyskał negatywną rekomendację Prezesa Agencji, przy pozytywnym stanowisku Rady Przejrzystości. Pozostałe produkty w ww. wskazaniach uzyskały pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości i Rekomendację Prezesa.

We wskazaniach chłonnokotek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego i naczyńkowatość limfatyczna jelita cienkiego ocenie Agencji nie podlegał żaden ŚSSPZ.

Biorąc pod uwagę powyższe dane komparatorem dla Monogenu w analizowanych wskazaniach mogą być inne ŚSSPZ zawierające obniżoną zawartość LCT i wzbogacone o MCT.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.06.2019 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania:

Tabela 9. Kryteria włączenia badań

Element PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z: deficytem LCHAD, deficytem VLCAD, deficytem CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), chorobą Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialną kardiomiopatią z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatością limfatyczną jelita cienkiego
Interwencja	Monogen
Komparator	Dowolny
Punkty końcowe	Dowolne istotne klinicznie
Rodzaj badania	Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT lub CCT, badania kliniczne i obserwacyjne Z wyłączeniem: abstraktów konferencyjnych, listów do redakcji, publikacji poglądowych, przeglądów niesystematycznych. Dopuszczano włączenie abstraktów konferencyjnych jeśli w danym wskazaniu nie odnaleziono publikacji pełnotekstowych
Inne	Publikacje w języku angielskim lub polskim

7.2. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy odnaleźli 3 badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy skuteczności:

- MacDonald 2018 - jednośrodkowe, badanie kliniczne I fazy, w populacji dzieci z deficytami LCHAD, VLCAD oraz CACT

- Izzard 2007 - prospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie w populacji pacjentów z chłonnokotkiem,

- Cormack 2004 - retrospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe badanie w populacji z chłonnokotoku po zabiegu kardiochirurgicznym.

Ponadto odnaleziono 8 opisów i serii przypadków we wskazaniach chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) i deficyt VLCAD.

W przypadku pozostałych ocenianych wskazań nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

7.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 10. Charakterystyka odnalezionych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Deficyty CACT, VLCAD, LCHAD			
Skuteczność kliniczna			
<p>MacDonald 2018*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><u>Typ badania:</u> jednośrodkowe, badanie kliniczne I fazy przeprowadzone metodą otwartą.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> preparat Lipistart (firma Vitaflo) zapewniający 30% energii z MCT, 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzona diagnoza zaburzeń β-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT); 	<ul style="list-style-type: none"> w ramach badania lekarskiego i pomiaru parametrów życiowych oceniano m.in.: ciśnienie krwi, tętno, temperaturę

<p>Vitafllo International, Nutricia, Merck Serono</p>	<p>7,5% z LCT i 3% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 78,3% MCT, 20,3% LCT).</p> <ul style="list-style-type: none"> • preparat Monogen (firma Nutricia) zapewniający 17% energii z MCT, 3% z LCT i 1,1% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 80% MCT, 20% LCT). <p>Pacjenci przyjmowali Monogen przez 7 dni, następnie Lipistart przez 7 dni i ponownie Monogen przez 7 dni.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 21 dni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 5 lat; • regularne spożywanie \geq 500 ml/dzień formuły MCT; • brak chorób współistniejących oraz brak konieczności podania pożywienia w stanach nagłych w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 6, w tym po dwoje dzieci z każdym z zaburzeń (deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT). Ostatecznie do analizy włączono 5 pacjentów.</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> 7-13 lat.</p>	<p>ciała oraz przeprowadzono EKG;</p> <ul style="list-style-type: none"> • parametry krwi (m.in.: poziom glukozy, elektrolitów, całkowita liczba lipidów) oceniono z próbek krwi kapilarnej; • ilość spożytego pokarmu zapisywany przez opiekunów; • objawy choroby zapisywane przez opiekunów w dziennym dzienniku objawów.
Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)			
Skuteczność praktyczna			
<p>Izzard 2007 <u>Źródło finansowania</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Prospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta o niskiej zawartości LCT uzupełniona Monogenem • Monogen jako żywienie dojelitowe wyłącznie <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak informacji Okres zbierania danych: 2001-2003</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z przetoką limfatyczną (<i>chylous fistulae</i>) zdiagnozowaną wg kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znaczący śródoperacyjny wyciek chłonki, nienaprawiony lub niesatysfakcjonująco naprawiony z uporczywą obecnością chłonki w szyi • Analiza biochemiczna płynu z drenażu wskazująca poziom triglicerydów w płynie $>$ niż 1,1 mmol/L (Płyn analizowano u pacjentów, którzy wykazali (1) wysoki odpływ po zabiegu, po śródoperacyjnej naprawie wycieku chłonki, (2) obecność mlecznego płynu w drenach po operacji i (3) wyciek, który zwiększał się po rozpoczęciu żywienia dojelitowego). <p><u>Liczba pacjentów:</u> 11 pacjentów z przetoką limfatyczną po operacji szyi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania przetoki, czas trwania leczenia, długość pobytu w szpitalu oraz czas trwania karmienia • Poziom triglicerydów (pomiar u wszystkich pacjentów wymagany przed rozpoczęciem diety)
<p>Cormack 2004 <u>Źródło finansowania</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> Retrospektywne, obserwacyjne, jednoośrodkowe</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Monogen • TPN – całkowite żywienie pozajelitowe <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak informacji Okres zbierania danych: 2 lata od czerwca 1999</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci $<$10 r.ż. z chłonnokotkiem po operacjach kardiochirurgicznych (rozpoznanie chłonnokotoku oparto na obecności trwałego jałowego wysięku i potwierdzonym badaniem płynu opłucnowego. Niezależnie od objętości za diagnostyczny uznano nieinfekcyjny mleczny wygląd płynu u pacjentów karmionych doustnie z przewlekłym wysiękiem opłucnowym)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 18 pacjentów w gr. Monogenu 6 pacjentów w gr. TPN</p> <p><u>Wiek pacjentów:</u> 0,3-72 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie żywieniowe – zdefiniowane jako wyzdrowienie z chłonnokotoku bez konieczności wykonania operacji • Czas trwania chłonnokotoku
<p>*Źródło: MacDonald 2018, OT.4311.14.2018 <u>Skróty:</u> LCHAD – dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych; VLCAD – dehydrogenaza acylo-koenzymu A bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, CACT – translokaza karnitynoacylokarnitynowa; EKG – elektrokardiogram, TPN – żywienie całkowicie pozajelitowe</p>			

7.2.2. Ocena jakości badań

Badanie nierandomizowane I fazy MacDonald 2018 oraz badanie retrospektywne Cormack 2004 oceniano w skali NOS.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania.

Tabela 11. Ocena jakości badania wg skali NOS przeprowadzona przez Agencję – badanie MacDonald 2018, Cormack 2004

Oceniany element	MacDonald 2018	Cormack 2004
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	0	1
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik	1	1
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	1	1
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania	1	1
5. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	2	0
6. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	1/0*	1
7. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	1	1
8. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	1 (opisana utrata 1 pacjenta)	1 (opisana utrata 1 pacjenta)
Ocena sumaryczna (ilość punktów na 9 maksymalnie do zdobycia)	7/8	7

* część objawów raportował opiekun telefonicznie

Zródło: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Badanie MacDonald w ocenie analityków otrzymało 7/8, natomiast badanie Cormack 2004 7 na 9 możliwych punktów w skali NOS.

Badanie Izzard 2007 oceniono za pomocą narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego według kryteriów NICE służących do oceny jednoramiennych badań klinicznych.

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań.

Tabela 12. Ocena jakości badań jednoramiennych włączonych do opracowania zgodnie z kryteriami NICE

Oceniane kryterium	Izzard 2007
	Odpowiedź (punkty)
1. Seria przypadków pacjentów pochodzących z więcej niż jednego ośrodka klinicznego (badanie wieloośrodkowe).	Nie
2. Czy hipoteza / założenia / cel badania zostały jasno opisane?	Tak
3. Czy kryteria włączenia / wykluczenia (definicja przypadku) zostały jasno opisane?	Tak
4. Czy podano dokładną definicję ocenianych punktów końcowych?	Nie
5. Czy dane zbierane były prospektywnie?	Tak
6. Czy wyraźnie zdefiniowano, że pacjenci byli kolejno włączani do badania?	Tak
7. Czy główne rezultaty / wyniki badania zostały jasno opisane?	Tak
8. Czy analizowane punkty końcowe oceniane były w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów)?	Nie
Ocena sumaryczna (ilość punktów na 8 maksymalnych do zdobycia, tak=1 pkt, nie=0 pkt)	5

Badanie jednoramienne skuteczności praktycznej Izzard 2007 zgodnie z kryteriami NICE w ocenie analityków na 8 maksymalnie możliwych do zdobycia punktów, oceniono na 5 punktów.

7.3. Wyniki

7.3.1. Analiza skuteczności

Deficyty CACT, VLCAD, LCHAD

MacDonald 2018

Dzienna objętość spożywanych produktów u pacjentów z deficytem VLCAD wynosiła 500 ml, u pacjentów z CACT 1200 i 1900 ml, a u pacjenta z deficytem LCHAD 1800 ml. Procent całkowitego dziennego spożycia energii z analizowanych produktów był bardzo zbliżony i wynosił u pacjentów z deficytem VLCAD 16-18%, u pacjentów z deficytem CACT ok. 34,5% i 100%, a u pacjenta z deficytem LCHAD ok. 94,5%. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki dotyczące spożycia dziennego dwóch różnych produktów zawierających MCT (Lipistart i Monogen) w badaniu MacDonald 2018

Pacjent	Choroba	Wiek w momencie badania	BMI w momencie badania (kg/m ²)	Dzienna objętość spożywanego produktu (ml/dzień)		% całkowitego dziennego spożycia energii z produktu	
				Lipistart	Monogen	Lipistart	Monogen
1	Deficyt VLCAD	13 lat	28,3	500	500	17%	18%
2	Deficyt VLCAD	7 lat	21,2	500	500	16%	17%
3	Deficyt CACT	8 lat	21,1	1200	1200	33%	36%
4	Deficyt CACT	12 lat	26,8	1900	1900	100%	100%
5	Deficyt LCHAD	9 lat	26,5	1800	1800	95%	94%

Wszystkie dzieci wymagały karmienia nocnego (większość była karmiona przez gastrostomię, a jedno dziecko piło w nocy przygotowane produkty). Ponadto wszystkie były dodatkowo na diecie doustnej (poza jednym pacjentem z deficytem CACT) i otrzymywały suplementację olejem orzechowym w celu uzupełnienia niezbędnych kwasów tłuszczowych.

U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. Elektrolity i glukoza utrzymywały się w normalnych zakresach referencyjnych przez cały okres badania klinicznego. Testy czynnościowe wątroby pozostały w zakresie referencyjnym. Poziom kinazy kreatynowej u jednego pacjenta z deficytem VLCAD był wysoki podczas przyjmowania produktu Monogen i uległ obniżeniu podczas stosowania produktu Lipistart. Natomiast u innego pacjenta z deficytem VLCAD poziom kinazy kreatynowej uległ podwyższeniu z wartości 358 IU/l w trakcie stosowania produktu Monogen na 1604 IU/l podczas przyjmowania produktu Lipistart (dzień przed pomiarem pacjentka ćwiczyła na trampolinie). Trójglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe były wysokie u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów.

[Źródło: MacDonald 2018, OT.4311.14.2018]

Chłonek

Izzard 2007

Średni czas do diagnozy przetoki wyniósł 1,5 dnia (zakres 1-4 dni) po operacji, dietę po obniżonej zawartości LCT wprowadzano po średnio 1,9 dnia (zakres 1-4) po operacji. Dietę z suplementacją Monogenu wprowadzono u 6 pacjentów, a sam Monogen jako żywienie dojelitowe u 5 pacjentów. Pacjenci u których stosowano jedynie Monogen wykazywali wcześniejsze zamknięcie przetoki w porównaniu do pacjentów którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości LCT suplementowaną Monogenem, tj. 5,8 (zakres 4-9) dnia vs 10 (zakres 5-26) dni. Średni czas zamknięcia przetoki w całej populacji pacjentów wyniósł 8,1 (zakres 4-26) dnia, średni czas leczenia wyniósł 11,5 dnia.

Cormack 2004

Spośród pacjentów żywionych Monogenem 14/18 (78%) miało odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia, ze spadkiem średniej objętości płynu z drenażu opłucnej o 17,3 do 6,1 ml/kg/dzień. Czas trwania chłonnokotoku w grupie Monogenu wyniósł 2-36 dni ze średnią czasu drenażu 4,5 dnia. Od czasu operacji do wypisu ze szpitala na wadze przybrało 14 z 17 pacjentów którzy przeżyli w grupie Monogenu. Większość pacjentów kontynuowała przyjmowanie Monogenu po wypisie, okres od ostatniego drenażu do zmiany diety wyniósł 1-15 tyg., a 15 (68%) pacjentów przyjmowało Monogen 4 ± 1 tydzień, u żadnego nie było nawrotu chłonnokotoku po powrocie do normalnego żywienia.

Pozostali 4 pacjenci u których nie było odpowiedzi na Monogen (u 2 pacjentów objętość wysięku drenażu opłucnej wzrastała, u 2 początkowo nastąpiła poprawa, z późniejszym nawrotem wysięku pomimo stosowania Monogenu), mieli zmienioną dietę na TPN. Dwoje z tych pacjentów miało trwałą poprawę, 1 wymagał podwiązania przewodu piersiowego, oraz 1 pacjent z poważnym upośledzeniem funkcji komorowej serca u którego nastąpiła ciężka niedomykalność mitralna wymagająca operacji, zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej pomimo wyleczenia chłonnokotoku.

W grupie pacjentów z żywieniem TPN 2 pacjentów wyzdrowiało bez dalszych interwencji, 2 wymagało podwiązania przewodu piersiowego, 2 pacjentów miał zabiegi z powodu innych wad (z powodu resztkowego ubytku przegrody międzykomorowej oraz anomalii Taussiga Binga z hipoplastycznym prawym płucem).

Opisy przypadków i serie przypadków

Odnalezione badania opisowe przypadków dotyczyły łącznie 4 dzieci z VLCAD, 8 dzieci z chłonnokotkiem (zarówno wrodzonym jak i pooperacyjnym). Dziesięcioro dzieci przyjmowało Monogen, 1 dziecko Lipistart, w przypadku 1 dziecka brak informacji na temat przyjmowanego ŚSSPŻ o obniżonej zawartości LCT. Wyniki po wprowadzeniu do żywienia analizowanych produktów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Charakterystyka studium/serie przypadków.

Nazwa badania	Populacja	Wyniki
Deficyt VLCAD		
Sharef 2013* <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego finansowania	Typ badania: opis przypadku. Populacja: 7-tygodniowe dziecko z deficytem VLCAD. Interwencja: Monogen (Nutricia) stosowany nieprzerwanie; produkt Monogen stosowano wraz z innymi produktami żywieniowymi (m.in. olejem orzechowym zawierającym kwas linolowy). Okres obserwacji: 4 lata.	<ul style="list-style-type: none"> po rozpoczęciu żywienia produktem Monogen nastąpiła stopniowa poprawa ogólnego stanu zdrowia i funkcji serca; ponowna ocena stanu zdrowia w 6. miesiącu życia wykazała wyraźną redukcję poszerzenia lewej komory, zanik płynu w osierdziu, zwiększenie frakcji wyrzutowej do 73% z utrzymującym się przerostem lewej komory i drobną niedomykalnością zastawki mitralnej; leki przeciwwzawłowe stopniowo odstawiano i dziecko nie przyjmowało leków od 2. roku życia; w wieku 3,5 roku echokardiografia wskazała łagodny koncentryczny przerost lewej komory; w wieku 4 lat dziecko rozwijało się normalnie, waga i wzrost były odpowiednie do wieku (90 centyl), stwierdzono normalny rozwój neurologiczny.
Ficicioglu 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	Typ badania: opis przypadku. Populacja: 11-miesięczne dziecko z deficytem VLCAD. Interwencja: Pacjentowi żywionemu na co dzień Monogenem, w trakcie wizyty u rodziny, omyłkowo podawano Ketocal przez 2,5 dnia (Ketocal to formuła o wysokiej zawartości tłuszczów w której 90% wartości energetycznej pochodzi z LCT) Okres obserwacji: brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> Pacjent po przyjęciu rozpoczął karmienie Monogenem i podawano 10% roztwór dekstrozy IV Początkowo przy przyjęciu poziom kinazy kreatyninowej wynosił 5621 U/L (zakres referencyjny: 60-305), wartość stopniowo spadała do 333 U/L w 4 dniu hospitalizacji Najniższa wartość glukozy w trakcie pobytu w szpitalu wyniosła 50 mg/dl, w czasie przyjęcia było to 52 mg/dl; poziom normalizował się krótko po rozpoczęciu wlewu płynów IV Poziom karnityny całkowitej w osoczu i wolnej karnityny wynosiły odpowiednio: 22,3 nmol/ml (zakres ref.: 25-69) oraz 20,8 nmol/ml (zakres ref.: 17-59) Profil acylokarnitynowy pacjenta wykazał podniesione poziomy z grupy C14 (nmol/ml): <ul style="list-style-type: none"> o C14:1(tetradecenyl) 0,99 (zakres ref.: 0–0,30), o C14:2 (tetradecanedietyl) 1,19 (zakres ref.: 0–0,15), o C14:0 (tetradecanyl) 0,95 (zakres ref.: 0–0,3). Echokardiografia wykazała prawidłową czynność serca Po wypisie ze szpitala (wypis miał miejsce po 4 dniach) z późniejszych rozmów z rodziną wynikało że kliniczne i biochemiczne parametry pacjenta powróciły do stanu wyjściowego

<p>Ruiz-Sanz 2001* <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: opis dwóch przypadków. Populacja: 3-tygodniowa dziewczynka z deficytem VLCAD i 3-dniowa dziewczynka z deficytem VLCAD. Interwencja: Monogen SHS; pacjentki żywione wyłącznie produktem Monogen przez odpowiednio 3 i 5 miesięcy; w kolejnych miesiącach wprowadzano dodatkowe produkty żywieniowe. Okres obserwacji: odpowiednio 12 miesięcy i 10 miesięcy.</p>	<p>Pacjent 1: 3 miesiące po rozpoczęciu żywienia preparatem Monogen badanie profilu kwasów tłuszczowych wykazało niedobór kw. linolowego, arachidonowego i dokozaheksaenowego (DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kw. linolowego. Analiza przeprowadzona 9 miesięcy później wskazała na poprawę poziomu wszystkich wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Odnotowano poprawę w zakresie wzrostu i masy ciała. Pacjent 2: w 10 dobie życia (7 dni od wprowadzenia żywienia preparatem Monogen) odnotowano gwałtowną poprawę obrazu klinicznego; badanie biochemiczne przeprowadzone w piątym miesiącu życia wskazało na niedobór niezbędnych kwasów tłuszczowych (głównie kw. linolowego, arachidonowego i DHA). Do diety pacjentki wprowadzono odpowiednią ilość oleju sojowego, w celu zapewnienia w diecie większej ilości kw. linolowego. Analiza profilu lipidowego przeprowadzona po 3 miesiącach wskazała poprawę ilości kw. linolowego i arachidonowego w surowicy krwi. Bezpieczeństwo Pacjent 1: w trakcie okresu obserwacji nie odnotowano epizodów hipoglikemii oraz objawów kardiomiopatii lub problemów neurologicznych. Pacjent 2: Dziecko zmarło w 10. miesiącu życia podczas kryzysu metabolicznego.</p>
Chłonkotok		
<p>Sykes 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: opis przypadku. Populacja: 3-miesięczne dziecko z wysiękiem osierdziowym wykrytym w obserwacji 4-tyg. po zabiegu perikardiotomii. Interwencja: Leczenie żywieniowe obejmowało Portagen, a następnie Monogen Okres obserwacji: brak informacji</p>	<p>W 4 dniu po przyjęciu do szpitala wykonano perikardiocentezę, w drenażu uzyskano 50 ml chłonki, z zawartością triglicerydów >1000mg/dl, wynik posiewu bakteryjnego był negatywny. Rozpoczęto żywienie Portagenem, a następnie Monogenem. Wysięk z drenażu zmniejszył się, poziom triglicerydów spadł do 24 mg/dl, jednakże kolejne badanie wykazało istotny wysięk w tylnym osierdziu. W 12 dniu od przyjęcia do szpitala wykonano zabieg mający na celu odsączenie wysięku i umieszczenie rurki w klatce piersiowej śródpiersia i prawej płucnej. Zdrowienie pacjenta przebiegło bez dodatkowych zdarzeń, ponownie włączone żywienie Monogenem. Po zabiegu 10 dni pacjenta wypisano do domu bez nawrotu wysięku. W kontrolach w 4 i 8 tyg. po wypisie dziecko było bezobjawowe bez wysięku osierdziowego lub opłucnowego.</p>
<p>Harman 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: opis przypadku (abstrakt konferencyjny). Populacja: 10-miesięczne dziecko z obustronnym chłonkotokiem w klatce piersiowej, u którego zdiagnozowano zespół Noonan. Interwencja: Monogen, oktreotyd, prednizolon Okres obserwacji: brak informacji</p>	<p>Leczenie chłonkotoku obejmowało żywienie Monogenem, drenaż klatki piersiowej. Podczas miesięcznej terapii oktreotydem rozwinęło się u pacjenta znaczne rozdęcie brzucha, w wyniku czego zastąpiono go prednizolonem. Pacjent miał postępującą poprawę oddychania, po wykonaniu limfangiografii i steroidach nastąpił wypis ze szpitala z niskodawkowym prednizolonem, diuretykami, tlenem i dietą niskotłuszczową.</p>
<p>Brown 2018 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: seria przypadków (abstrakt konferencyjny). Populacja: 4 dzieci z wrodzonym chłonkotokiem w klatce piersiowej, w wieku 34-39 tyg. Interwencja: Leczenie żywieniowe: Monogen (2 dzieci), Lipistart (1 dziecko); Inne: oktreotyd (3 dzieci), drenaż klatki piersiowej (4 dzieci), TPN (2 dzieci) Okres obserwacji: 6 mies.</p>	<p>Dieta odstawiająca pokarm matki dostarczała dziennie 0,5 g LCT przez 6 miesięcy życia. Wprowadzono MCT Oil, receptury o niskim LCT i porady dietetyczne. Wszystkie niemowlęta odpowiednio przybrały na wadze.</p>
<p>Sivayoganathan 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Typ badania: opis przypadku (abstrakt konferencyjny). Populacja: noworodek z wrodzonym chłonkotokiem. Interwencja: drenaż klatki piersiowej, Monogen, oktreotyd Okres obserwacji: 2 lata</p>	<p>Początkowa poprawa nastąpiła po intubacji i zastosowaniu drenażu, jednakże po rozpoczęcia karmienia przez zgłębnik mlekiem matki, wysięk opłucnowy zwiększył się i wystąpiły ponowne problemy z oddychaniem. Kondycja dziecka poprawiła się po karmieniu Monogenem i 29-dniowym leczeniu oktreotydem, intubację usunięto w dniu 27. W wieku 22-mies. Dziecko ma prawidłowy wzrost i rozwój dla swojego wieku.</p>
<p>Khan 2011 <u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Typ badania: opis przypadku (abstrakt konferencyjny).</p>	<p>Po porodzie dziecko karmiono dojelitowo mlekiem matki, zastąpionym później Monogenem. Dren międzyżebrowy usunięto po 12 dni, w 22-dniu na krótko założono ponownie. Z powodu limfopenii pacjent otrzymał 1 wlew IVIG. Dziecko żywiono zachowawczo Monogenem,</p>

Brak informacji	<p>Populacja: noworodek z wrodzonym chłonkotokiem.</p> <p>Interwencja: drenaż międzyżebrowy, Monogen</p> <p>Okres obserwacji: brak informacji</p>	przy wypisie ze szpitala było asymptomatyczne. Karmienie piersią włączono po 2 miesiącach bez nawrotu objawów.
<p>* Źródło: AOTM.4311.14.2018</p> <p>Skróty: VLCAD – dehydrogenaza acylo-koenzymu A bardzo długłańcuchowych kwasów tłuszczowych, TPN – żywienie całkowicie pozajelitowe</p>		

7.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Deficyty CACT, VLCAD, LCHAD

MacDonald 2018

Wszystkie dzieci tolerowały podawane produkty. W trakcie badania jedna dziewczynka z deficytem VLCAD skarżyła się na luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart (otrzymała dodatkową porcję produktu, zawierającą 1 g/dzień LCT i 4,8 g/dzień MCT). Pacjent z deficytem CACT miał zaparcie zarówno podczas żywienia Lipistartem jak i Monogenem, rozwinęła się także u niego infekcja ucha i gastrostomii. Nie raportowano rabdomiolizy czy bólu mięśni.

Tabela 15. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania dwóch różnych produktów zawierających MCT (Lipistart i Monogen) w badaniu MacDonald 2018

Zdarzenie niepożądane	n	N	%
Przerwanie udziału w badaniu*	1	6*	25,0
Zaparcie	1	5	20,0
Infekcja ucha	1	5	20,0
Infekcja gastrostomii	1	5	20,0
Rozwój rabdomiolizy	0	5	0,0
Ból mięśni	0	5	0,0
Luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart	1	5	33,3

*1 pacjentka przerwała badanie w dniu jego rozpoczęcia, gdyż nie akceptowała pobierania próbek krwi za pomocą kapilar

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ponadto, nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

7.3.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia dla wskazań choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego oraz naczyńkowatość limfatyczna jelita cienkiego. Dla chłonkotoku wrodzonego znaleziono jedynie opisy przypadków pod postacią abstraktów konferencyjnych. Odnaleziono badanie skuteczności klinicznej I fazy MacDonald 2018 włącza jedynie 6 pacjentów (5 analizowanych) dla trzech różnych wskazań, po dwoje pacjentów dla deficytów VLCAD, LCHAD CACT. Także badania skuteczności praktycznej Izzard 2007 oraz Cormack 2004 w populacji chłonkotoku występującego po operacjach są badaniami o małej liczebności populacji (odpowiednio 11 i 24 pacjentów) dodatkowo badanie Izzard 2007 jest badaniem jednoramiennym.

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

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wraz ze zleceniem, otrzymano dane z MZ dotyczące importu docelowego ŚSSPŻ Monogen w przedmiotowych wskazaniach w okresie lipiec 2016 – kwiecień 2019. Z otrzymanych danych wynika, że w tym okresie sprowadzono łącznie 5 380 opakowań Monogenu na łączną kwotę ponad 1,6 mln zł netto.

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji ŚSSPŻ Monogen przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Informacje dotyczące refundacji ŚSSPŻ Monogen w imporcie docelowym we wnioskowanych wskazaniach w okresie: lipiec 2016 – kwiecień 2019.

Wskazanie	Nazwa produktu	Postać, wielkość opakowania	Liczba unikalnych PESELI we wnioskach (wiek pacjentów)	Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [zł netto]**
Deficyt LCHAD	Monogen	Proszek, 400 ,g	18* (11 mies.; 3 x 1 rok; 3 x 2; 1 x 4; 3 x 5; 2 x 6; 2 x 7; 2 x 8)	66	3 485	1 014 295,59
Deficyt VLCAD			6 (7 mies., 11 mies., 3, 5, 6, 7)	23	1 428	469 197,96
Deficyt CACT			1 (1)	1	33	10 842,81
Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)			1 (6)	1	20	6 571,40
Choroba Leśniowskiego-Crohna			1 (15)	4	180	59 142,60
Mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego			1 (2)	2	54	17 742,78
Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego			1 (12)	6	180	59 142,60
SUMA					5 380	1 636 935,74
* niemożność ustalenia wieku pacjenta przez wzgląd na brak numeru PESEL na wniosku (podany PESEL osoby reprezentującej)						
** cena preparatu z II kwartału 2018 r.						

Dodatkowo, z informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr OT.4311.14.2018 wynika, że w latach 2016-2018 w ramach importu docelowego dla polskich pacjentów z rozpoznaniem VLCAD i LCHAD, poza Monogenem, sprowadzane były następujące ŚSSPM:

- MCT Pepdite (2016 r. – 285 opakowań na kwotę 30 477,90 zł; 2017 r. – 180 opakowań na kwotę 19 239,20 zł; 2018 r. – 36 opakowań na kwotę 3 849,84 zł),
- MCT Pepdite 1+ (2016 r. – 63 opakowania na kwotę 9 717,12 zł; 2017 r. – 63 opakowania na kwotę 9 717,12 zł; 2018 r. – nie sprowadzono),
- Lipistart (2016 r. – 595 opakowań na kwotę 119 362,95 zł; 2017 r. – 785 opakowań na kwotę 157 478,85 zł; 2018 r. – 44 opakowania na kwotę 8 826,84 zł),
- MCT Oil (2016 r. – 915 opakowań na kwotę 56 675,10 zł; 2017 r. – 1079 opakowań na kwotę 66 833,26 zł; 2018 r. – 154 opakowania na kwotę 9 538,76 zł),
- MCT Oil Module (2016 r. – 105 opakowań na kwotę 6 503,70 zł; 2017 r. – 138 opakowań na kwotę 8 547,72 zł; 2018 r. – 29 opakowań na kwotę 1 796,26 zł),

- MCT Procal (2016 r. – 259 opakowań na kwotę 75 200,65 zł; 2017 r. – 264 opakowania na kwotę 76 652,40 zł; 2018 r. – 132 opakowania na kwotę 38 326,20 zł).

Szczegóły dotyczące wielkości refundacji poszczególnych produktów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Wielkość refundacji ŚSSPM sprowadzanych dla pacjentów z rozpoznaniem VLCAD i LCHAD w ramach importu docelowego

ŚSSPM	Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach			Liczba wniosków (refundacja) rozpatrzonych pozytywnie			Liczba sprowadzonych opakowań			Łączna kwota zgód na refundację* [zł]		
		2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018	2016	2017	2018
Lipistart	Deficyt LCHAD	12	9	0	17	16	0	581	741	0	116 554,41	148 652,01	0
	Deficyt VLCAD	1	1	1	1	1	1	14	44	44	2808,54	8826,84	8826,84
razem		13	10	1	18	17	1	595	785	44	119 362,95	157 478,85	8826,84
MCT Oil	Deficyt LCHAD	27	53	13	94	76	13	846	936	146	52 401,24	57 975,84	9043,24
	Deficyt VLCAD	7	12	1	9	18	1	69	143	8	4273,86	8857,42	495,52
razem		34	65	14	103	94	14	915	1079	154	56 675,1	66 833,26	9538,76
MCT Oil Module	Deficyt LCHAD	7	8	2	8	11	2	97	129	23	6008,18	7990,26	1424,62
	Deficyt VLCAD	1	2	1	1	3	1	8	9	6	495,52	557,46	371,64
razem		8	10	3	9	14	3	105	138	29	6503,7	8547,72	1796,26
MCT Pepdite	Deficyt LCHAD	1	1	2	3	1	1	177	24	36	18 928,38	2556,56	3849,84
	Deficyt VLCAD	1	2	0	2	3	0	108	156	0	11 549,52	16 682,64	0
razem		2	3	2	5	4	1	285	180	36	30 477,90	19 239,20	3849,84
MCT pepdite 1+	Deficyt LCHAD	1	1	0	1	1	0	63	63	0	9717,12	9717,12	0
	Deficyt VLCAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
razem		1	1	0	1	1	0	63	63	0	9717,12	9717,12	0
MCT Procal	Deficyt LCHAD	29	20	12	32	27	12	225	201	102	65 328,75	58 360,35	29 615,70
	Deficyt VLCAD	4	5	3	5	8	4	34	63	30	9871,9	18 292,05	8710,50
razem		33	25	15	37	35	16	259	264	132	75 200,65	76 652,40	38 326,20
Monogen	Deficyt LCHAD	15	11	7	22	15	8	866	648	445	284 550,28	212 919,84	146 218,10
	Deficyt VLCAD	2	3	1	3	5	1	184	328	120	60 458,72	107 774,24	39 429,60
razem		17	14	8	25	20	9	1050	976	565	345 009,00	320 694,08	185 647,70

*Zgodnie z informacją przekazaną przez MZ „wszelkie koszty szacowane są na podstawie danych uzyskiwanych od hurtowni farmaceutycznych” – przyjęto, iż jest to cena zbytu netto.

Źródło: Opracowanie AOTMiT nr OT.4331.14.2018

Brak jest danych dotyczących sprowadzania innych ŚSSP w pozostałych wskazaniach, tj. deficyt CACT, chłonnokotek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego i naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Z uwagi na brak dokładnych danych o populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu sfinansowania przedmiotowej technologii w ramach importu docelowego na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców. Przymiennie wysokość wydatków nie zmienia się znacząco.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 15.04.2019 r., znak: PLD.46434.2055.2019.PG (data wpływu do AOTMiT 16.04.2019 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Monogen, proszek, puszka á 400 g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego i naczyńniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Problem zdrowotny

Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*, LCHAD deficiency) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

Deficyt LCHAD dziedziczy się w sposób autosomalny recesywny. U większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli). Występuje zwykle w okresie niemowlęcym, najczęściej w postaci ataków hipoglikemii wywołanych przedłużonym głodem, wysiłkiem fizycznym bądź infekcją.

Rokowanie dla pacjentów, u których stwierdzono chorobę na podstawie objawów klinicznych było zazwyczaj niepomyślne. Dzięki obecnym możliwościom wczesnego wykrycia i możliwościom terapeutycznym rokowanie się poprawia i co raz więcej chorych osiąga wiek dojrzały.

Deficyt VLCAD

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. *very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency* – VLCAD) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia β -oksydacji kwasów tłuszczowych).

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok. 1/40 000 do 1/110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net zamieszczono informację, iż na świecie zostało zareportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1/50 000.

VLCADD może być śmiertelny, ale dzięki programom przesiewowym noworodków wyniki stają się lepsze dla wszystkich fenotypów. Rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem, że przestrzegane są zalecenia.

Deficyt CACT

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase*, CACT, deficiency) ICD10: E71.4, to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Deficyt CACT jest chorobą rzadką.

Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie.

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Natomiast pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Chłonkotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, co prowadzi do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego – od razu po urodzeniu lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłonkotok wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków; może wystąpić głównie

z powodu anomalii rozwojowych przewodu piersiowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan).

Przyczyną chłonnokotoku jatrogennego jest brak drożności lub przerwanie ciągłości naczyń chłonnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiochirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca).

Pooperacyjny chłonnokotok u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%.

Objawy chłonnokotoku u noworodka i ich ciężkość zależą od ilości i umiejscowienia płynu, obraz choroby waha się od braku objawów klinicznych do ciężkich zagrażających życiu takich jak niewydolność oddechowa lub tamponada serca.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe. Naturalny przebieg choroby: chLC ma przebieg wybitnie przewlekły, wieloletni. W początkowym okresie ma charakter skryty, a objawy są mało swoiste. U dzieci i młodych dorosłych czasem obserwuje się burzliwy początek, z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są osobniczo zmienne. Tylko u 10-20% pacjentów dochodzi do długotrwałej remisji po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (pojawienie się bądź nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różne długie okresy bez objawów. U ok. 5% pacjentów choroba ma od samego początku przebieg ciężki, przewlekłe postępujący. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami lub tworzeniem przetok. Czynnikiem niepomyślnym rokowniczo są młody wiek w momencie rozpoznania choroby, zmiany okołoodbytowe i konieczność wczesnego wdrożenia agresywnego leczenia.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn obserwuje się podobną zapadalność i chorobowość. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się.

Rokowanie jest poważne. Nie ma na razie leczenia przyczynowego, a stosowane dziś metody terapii w większości przypadków zapewniają tylko czasową remisję. W dużej grupie chorych mimo leczenia objawy utrzymują się stale, znacznie obniżając jakość życia i grożąc rozwojem poważnych powikłań i inwalidztwa.

Mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego

Łańcuch oddechowy składa się z 5 czynnościowych kompleksów białkowych, a każdy z nich z wielu podjednostek kodowanych przez odrębne geny zlokalizowane w mitochondrialnym DNA. Deficytami kompleksów łańcucha oddechowego określa się uwarunkowane genetycznie zaburzenia (należące do grupy cytopatii mitochondrialnych), w których stwierdzono obecność defektu na jednym z etapów enzymatycznych oddychania mitochondrialnego. Deficyty kompleksów łańcucha oddechowego (kompleks I-IV i V) mogą być spowodowane niedoborami białek kodowanych w DNA jądrowym, dziedzicznym w sposób zgodny z zasadami Mendla, lub mutacjami w DNA mitochondrialnym.

Szacuje się, że co najmniej 1 na 8000 osób w wieku <65 lat choruje na chorobę mitochondrialną lub należy do grupy ryzyka jej wystąpienia. Choroby mitochondrialne są prawdopodobnie rozpoznawane zbyt rzadko, co wynika z ich różnorodności fenotypowej oraz trudności diagnostycznych.

W rodzinach niektórych pacjentów występuje mutacja mitochondrialnego DNA, rokowanie jest niepomyślne. Zgon następuje przy objawach niewydolności ośrodka oddechowego.

W przypadku niepowodzenia leczenia farmakologicznego wskazana jest kwalifikacja do przyczepu serca.

Naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego

Wrodzony zespół naczyniakowatości jelita cienkiego (WZNLJ, in. choroba Waldmanna) jest to zlokalizowana lub uogólniona choroba naczyń limfatycznych, często związana z patologią układu chłonnego w dowolnej lokalizacji w organizmie. W zespole utrudniony jest przepływ chłonki przez pierwotnie uszkodzone naczynia limfatyczne, co prowadzi do zaburzeń wchłaniania pochodzących z pożywienia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz lipidów zawierających długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, a z powodu utraty białka pojawiają się obrzęki.

Etiologia choroby pozostaje nieznana, rodzinne występowanie jest rzadkie, prawdopodobny jest udział czynników genetycznych.

Wrodzony zespół naczyniakowości limfatycznej jelit jest bardzo rzadkim schorzeniem. Choroba dotyczy przede wszystkim dzieci, na ogół diagnozowana jest przed ukończeniem 3 r.ż., ale dotyczy także młodzieży i dorosłych.

[Źródło: Orphanet 2008]

WZNLJ jest chronicznym schorzeniem, wymagającym długoterminowej niskotłuszczowej diety z suplementacją MCT. Głównym objawem obniżającym jakość życia jest obrzęk dolnych kończyn, w tym obrzęk limfatyczny mogący powodować komplikację i wymaga specjalnych środków jak użycie bandaży czy stosowanie manualnego drenażu. W przebiegu WZNLJ mogą pojawić się stany zagrażające życiu, jak chłoniak czy wysięk opłucnowy lub osierdziowy.

Alternatywne technologie medyczne

Dodatkowo, z informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr OT.4311.14.2018 wynika, że w latach 2016-2018 w ramach importu docelowego dla polskich pacjentów z rozpoznaniem VLCAD i LCHAD, poza Monogenem, sprowadzane były następujące ŚSSPŻ:

- MCT Pepdite (2016 r. – 285 opakowań na kwotę 30 477,90 zł; 2017 r. – 180 opakowań na kwotę 19 239,20 zł; 2018 r. – 36 opakowań na kwotę 3 849,84 zł),
- MCT Pepdite 1+ (2016 r. – 63 opakowania na kwotę 9 717,12 zł; 2017 r. – 63 opakowania na kwotę 9 717,12zł; 2018 r. – nie sprowadzono),
- Lipistart (2016 r. – 595 opakowań na kwotę 119 362,95 zł; 2017 r. – 785 opakowań na kwotę 157 478,85 zł; 2018 r. – 44 opakowania na kwotę 8 826,84 zł),
- MCT Oil (2016 r. – 915 opakowań na kwotę 56 675,10 zł; 2017 r. – 1079 opakowań na kwotę 66 833,26 zł; 2018 r. – 154 opakowania na kwotę 9 538,76 zł),
- MCT Oil Module (2016 r. – 105 opakowań na kwotę 6 503,70 zł; 2017 r. – 138 opakowań na kwotę 8 547,72 zł; 2018 r. – 29 opakowań na kwotę 1 796,26 zł),
- MCT Procal (2016 r. – 259 opakowań na kwotę 75 200,65 zł; 2017 r. – 264 opakowania na kwotę 76 652,40 zł; 2018 r. – 132 opakowania na kwotę 38 326,20 zł).

Brak jest danych dotyczących sprowadzania innych ŚSSP w pozostałych wskazaniach, tj. deficyt CACT, chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego i naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu deficytów LCHAD, VLCAD i CACT zalecana jest dieta z ograniczeniem tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCT), z jednoczesną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Natomiast w leczeniu chłonnokotoku wytyczne wskazują, że leczenie żywieniowe powinno obejmować dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, a niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT).

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego ŚSSPŻ o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowość limfatyczna jelita cienkiego.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019.38) aktualnie ze środków publicznych refundowanych jest 7 preparatów we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe, w tym 2 wzbogacone o MCT, tj: Bebilon pepti MCT i Humana z MCT oraz 1 preparat we wskazaniu indukcja remisji u dzieci i młodzieży powyżej 5 roku życia z czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować następujące z analizowanych wskazań produktu Monogen: deficyty LCHAD, VLCAD i CACT oraz mitochondrialną kardiomiopatię z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego.

Dodatkowo, z informacji zawartych w opracowaniu Agencji nr OT.4311.14.2018 wynika, że w latach 2016-2018 w ramach importu docelowego dla polskich pacjentów sprowadzane były następujące ŚSSPŻ: MCT Pepdite, MCT Pepdite 1+, Lipistart, MCT Oil/ MCT Oil Module, MCT Procal i Monogen. Wszystkie te produkty mogą stanowić terapie alternatywne dla wnioskowanej, biorąc pod uwagę wskazania deficyt VLCAD, LCHAD.

Biorąc pod uwagę powyższe dane komparatorem dla Monogenu w analizowanych wskazaniach mogą być inne ŚSSPŻ zawierające obniżoną zawartość LCT i wzbogacone o MCT.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących leczenia w ocenianych wskazaniach.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących leczenia żywieniowego ŚSSPŻ o zmodyfikowanej zawartości tłuszczów we wskazaniach choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego.

Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących leczenia zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (deficytów CACT, LCHAD i VLCAD), tj. AKGE 2009, AGE 2010, BIMDG 2013/2017, EFNS 2011, EGE 2009, IDPH 2012 oraz PGE 2014.

W wytycznych klinicznych zalecane jest, aby w deficycie LCHAD, VLCAD i CACT ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. Równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi. U niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT (w dokumentach BIMDG 2013/2017, EGE 2010 oraz AKGE 2009, między innymi preparatami jest wymieniany Monogen). Dzieci z LCHAD nie powinny być karmione mlekiem matki, natomiast w deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak dieta ta powinna być uzupełniona mieszankami zawierającymi MCT. U starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej).

Odnaleziono 2 dokumenty odnoszące się do leczenia chłonnokotoku: AGE 2010 oraz ACR 2016. Żaden z tych dokumentów nie wymienia Monogenu, oba opisują że leczenie żywieniowe obejmuje dietę beztłuszczową lub o niskiej zawartości tłuszczu, dodatkowo w AGE 2010 opisano, że niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT).

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzone wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych dla preparatu Monogen.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wszystkie dzieci w badaniu MacDonald 2018 wymagały karmienia nocnego, były dodatkowo na diecie doustnej i otrzymywały suplementację olejem orzechowym w celu uzupełnienia niezbędnych kw. tłuszczowych. U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. Poziom kinazy kreatynowej u jednego pacjenta z deficytem VLCAD był wysoki podczas przyjmowania produktu Monogen i uległ obniżeniu podczas stosowania produktu Lipistart. Natomiast u innego pacjenta z deficytem VLCAD poziom kinazy kreatynowej uległ podwyższeniu z wartości 358 IU/l w trakcie stosowania produktu Monogen na 1604 IU/l podczas przyjmowania produktu Lipistart. Wszystkie dzieci tolerowały podawane produkty.

W badaniu Izzard 2007 dietę z suplementacją Monogenu wprowadzono u 6 pacjentów, a sam Monogen jako żywienie dojelitowe u 5 pacjentów. Pacjenci u których stosowano jedynie Monogen wykazywali wcześniejsze zamknięcie przetoki w porównaniu do pacjentów którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości LCT suplementowaną Monogenem, tj. 5,8 (zakres 4-9) dnia vs 10 (zakres 5-26) dni. Średni czas zamknięcia przetoki w całej populacji pacjentów wyniósł 8,1 (zakres 4-26) dnia, średni czas leczenia wynosił 11,5 dnia.

W chłonnokotoku występującym po operacjach kardiochirurgicznych w badaniu Cormack 2004 spośród pacjentów żywionych Monogenem 14/18 (78%) miało odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia. Czas trwania chłonnokotoku w grupie Monogenu wyniósł 2-36 dni. Pozostali 4 pacjenci u których nie było odpowiedzi na Monogen mieli zmienioną dietę na TPN. Dwoje z tych pacjentów miało trwałą poprawę, 1 wymagał podwiązania przewodu piersiowego, oraz 1 pacjent z poważnym upośledzeniem funkcji komorowej serca zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej pomimo wyleczenia chłonnokotoku. W grupie pacjentów z żywieniem TPN, 2 pacjentów wyzdrowiało bez dalszych interwencji, 2 wymagało podwiązania przewodu piersiowego, 2 pacjentów miał zabiegi z powodu innych wad. W badaniu I fazy MacDonald 2018 wszystkie dzieci tolerowały podawane produkty. W trakcie badania jedna dziewczynka z deficytem VLCAD skarżyła się na luźne stolce podczas przyjmowania produktu Lipistart (otrzymała dodatkową porcję produktu, zawierającą 1 g/dzień LCT i 4,8 g/dzień MCT). Pacjent z deficytem CACT miał zaparcie zarówno podczas żywienia Lipistartem jak i Monogenem, rozwinęła się także u niego infekcja ucha i gastrostomii. Nie raportowano rhabdmiolizy czy bólu mięśni.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Nie odnaleziono informacji ostrzeżeń/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla ocenianej technologii na stronach URPL, EMA i FDA.

Opinie ekspertów

W opinii Konsultanta Wojewódzkiego w dz. pediatrii metabolicznej dr n. med. Jolanty Wierzby „na polskim rynku, (...) znajduje się już kilka preparatów tego typu, jednak zwiększenie różnorodności stanowi dla pacjentów znaczące ułatwienie w doborze leczenia dietetycznego.”

W stanowisku dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska (KK w dz. pediatrii metabolicznej) opisuje, że „Preparat Monogen charakteryzuje się odpowiednim składem i wartością odżywczą dla zastosowania w postępowaniu dietetycznym w w/w wskazaniach (...) Co do wskazań wymienionych w piśmie tj. „chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna” czy „naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego: w pojedynczych przypadkach preparat Monogen stosowany w sposób nieciągły prawdopodobnie może być przydatny, ale zasadność jego podawania powinna być rozważana indywidualnie u każdego pacjenta i zatwierdzana przez konsultanta właściwego dla danej dziedziny (...). U pacjenta z rozpoznaniem „mitochondrialnej kardiomiopatii z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego”, w której to chorobie czasem przeprowadza się próby leczenia dietą ketogenną, (...) może być uzasadnione stosowanie preparatu Monogen. W mitochondrialnych zaburzeniach spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych takich jak: deficyt LCHAD/MTP, deficyt VLCAD czy deficyt CACT leczenie dietetyczne polegające na redukcji tłuszczu LCT trwa przez całe życie.”

10. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ACR 2016	American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria® Chylothorax Treatment Planning (Expert Panel on Vascular Imaging and Interventional Radiology). https://acsearch.acr.org/docs/3099053/Narrative/ (dostęp: 07.06.2019)
AGE 2010	Yang Y (edit) Nutritional Interventions for Children with Special Health Care Needs, Washington State Department of Health, Third Edition, 2010
AKGE 2009	Arnold GL., et al., A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Mol Genet Metab. 2009 March ; 96(3): 85–90. doi:10.1016/j.ymgme.2008.09.008
BIMDG 2013	British Inherited Metabolic Disease Group, Management of Newborn babies with a family history of a fatty acid oxidation disorder (even if only suspected), May 2013
EFNS 2011	Angelini C., et al. Fatty acid mitochondrial disorders. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition, 2011
EGE 2009	Spiekerkoetter U., et al., Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defect: consensus from a workshop. J. Inherit Metab Dis (2009) 32: 498-505
IDPH 2012	Illinois Department of Public Health, MCAD and Other Fatty Acid Oxidation Disorders , Information for Physicians and Other Health Care Providers, Newborn Screening Office of Health Promotion, 2012
PGE 2014	Bernatowicz-Łojko U., et al., Zał. 11 Uzasadnione medyczne przeciwwskazania do karmienia piersią pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego. Helwich E. (red.) Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego. Standardy Medyczne/Pediatrics 2014, T. 11, 9-16

Badania

Harman 2017	Harman K, et al. Late presentation of lymphatic abnormalities in a child with noonan syndrome and a R1T1 mutation. Canadian Journal of Respiratory Critical Care and Sleep Medicine 2017;1(2):106-107
Izzard 2007	Izzard ME, et al. The use of monogen in the conservative management of chylous fistula. Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2007;136(4 SUPPL.):S50-S53
Cormack 2004	Cormack BE, et al. Use of Monogen for pediatric postoperative chylothorax. Annals of Thoracic Surgery 2004; 77(1): 301-305
Sykes 2012	Sykes JA, et al. Early repair of large infant ventricular septal defect despite respiratory syncytial virus-induced respiratory failure with postrepair chylous pericardial effusion requiring pleuropericardial window: A case report and review of the literature. Pediatric Emergency Care 2012; 28(10):1072-1077
Brown 2018	Brown LW, et al. Individualised dietary treatment of congenital chylothorax. European Respiratory Journal 2018; 52(Supplement 62)
Khan 2011	Khan A, et al. A rare occurrence of congenital chylothorax in siblings. Journal of Paediatrics and Child Health 2011; 47(SUPPL. 1):87
Sivayoganathan 2013	Sivayoganathan S, et al. Before and after photo presentation - congenital chylothorax. Journal of Paediatrics and Child Health 2013;49(SUPPL. 2):83-84
Ficioglu 2009	Ficioglu C, et al. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: the effects of accidental fat loading in a patient detected through newborn screening. Journal of inherited metabolic disease 2009; 32(Suppl 1): S187-190
MacDonald 2018	MacDonald A, et al. The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: A phase i study. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 2018; 31(3):297-304
Ruiz-Sanz 2001	Ruiz-Sanz JI, et al. Polyunsaturated fatty acid deficiency during dietary treatment of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Rescue with soybean oil. Journal of Inherited Metabolic Disease 2001;24(4):493-503
Sharef 2013	Sharef SW, et al. Successful treatment of cardiomyopathy due to very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency: First case report from Oman with literature review. Oman Medical Journal 2013; 28(5):354-356

Pozostałe źródła

Buda 2012	Buda P, i in. Choroba Waldmanna jako możliwa przyczyna obrzęków u dzieci – opis przypadku. Pediatr Pol 2012, 87 (2): 204-207.
Medycyna Praktyczna 2012	https://www.mp.pl/pediatrics/artykuly-wytyczne/artykuly-przekladowe/63388.choroby-mitochondrialne (ostatni dostęp: 27.06.2019)
Opracowanie OT.4311.14.2018	„MCT Peptide we wskazaniach: deficyt VLCAD, LCHAD. Opracowane na potrzeby zasadności wydawania zgody na refundację. Nr. OT.4311.14.2018” AOTMiT, 18 kwietnia 2018 r.
Opracowanie OT.4311.18.2018	“L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr. OT.4311.18.2018” AOTMiT, 26 kwietnia 2018 r.
Opracowanie OT.4331.38.2018	“Wniosek o objęcie refundacją leku Entyvio (vedolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (ICD 10 K 50)” Analiza Weryfikacyjna Nr: OT.4331.38.2018” AOTMiT, 16 stycznia 2019.
Orphanet 5	https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=5
Orphanet 159	https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborTranslokazyKarnitynoacylokarnitynowej-PlplAbs3343.pdf https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=159
Orphanet 2008	Vigns S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet J Rare Dis 2008, 3(5)

- Orphanet 264688** https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/Chlonkotok_wrodzony_PL_pl_PRO_ORPHA264688.pdf
https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=PL&Expert=264688
- Orphanet 26793** https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=pl&Expert=26793
- Pediatrics 2008** Kubicka K. Kawalec W.: Pediatrics. Tom I. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: s. 193-197
- Pediatrics 2011** Hay W.W., Levin M.J., Sondheimer J.M., Deterding R.R., red. wydania polskiego Jackowska T., Pediatrics. Diagnostyka i leczenie. Tom II, Lublin 2011.
- Romanowicz 2018** Romanowicz A, I in. Chłonnokot u pacjentów z wrodzonymi wadami serca w przebiegu leczenia kardiologicznego I kardiochirurgicznego. Folia Cardiologica 2018, 13 (\$): 359-66.
- Rybak 2009** Rybak A, I in. Wrodzony zespół naczyniakowatości limfatycznej jelita cienkiego – opis przypadku. Standardy medyczne/Pediatrics 2009, 6:286-91
- Ulotka Monogen** <http://www.nutricia.ie/products/view/monogen#> (dostęp: 04.06.2019)
- Wolski 2017** Wolski M, I in. Chłonnokot piersiowy jako powikłanie operacyjnego leczenia wrodzonej artezji przełyku I wrodzonej przepukliny przeponowej. Pediatr Pol 2017, 92 (6):687-91.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 15.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	monogen.af.	45

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (data ostatniego wyszukiwania: 15.06.2019 r.)

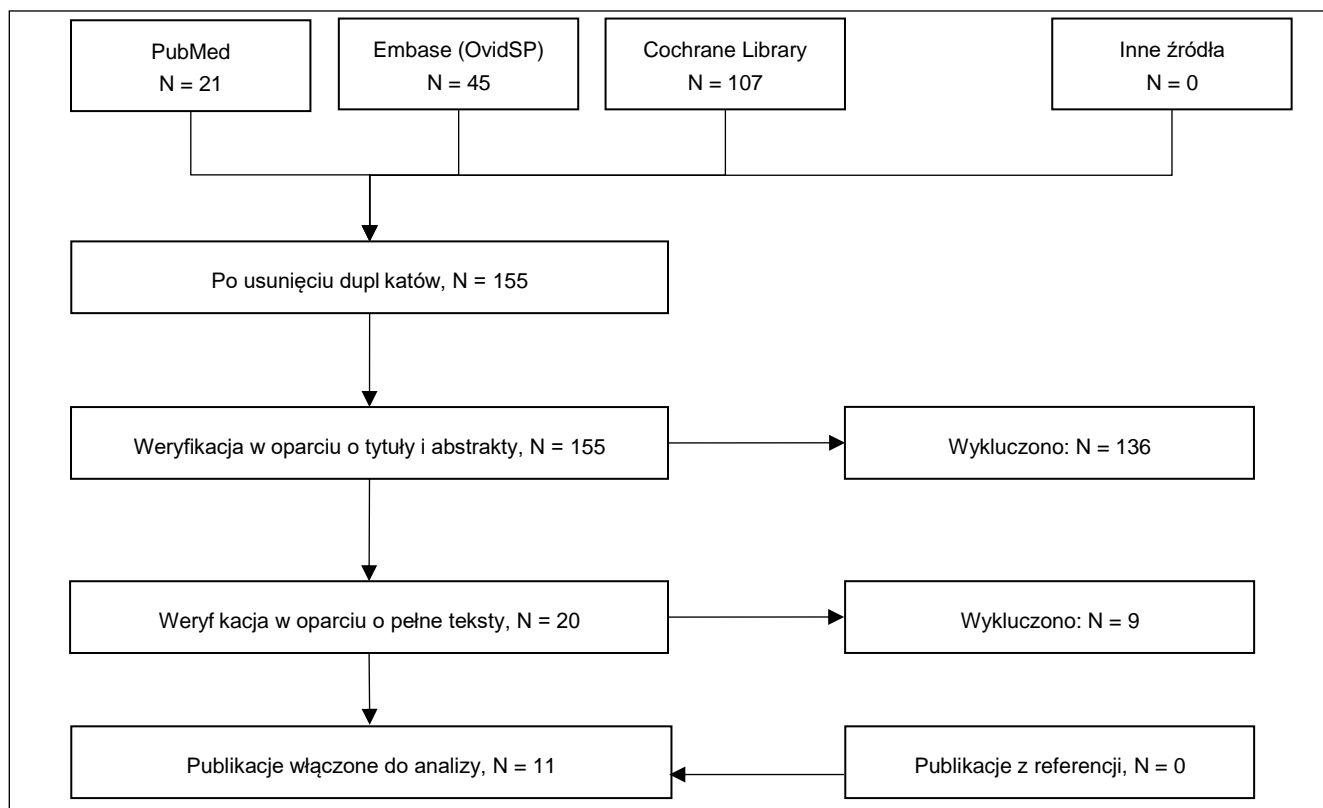
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#5	Search (#2) OR #4	21
#4	Search "Monogen" [Supplementary Concept]	9
#2	Search monogen	21

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania 15.06.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	Monogen in All Text (Word variations have been searched) In Cochrane reviews	9
#2	Monogen in All Text (Word variations have been searched) In Trials	98

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

Diagram selekcji badań PRISMA



11.3. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnego tekstu

Nr	Badanie	Powód wykluczenia
1	De Oliveira FM, et al. Spontaneous chyloperitoneum as a preoperative complication of congenital heart disease. <i>Cardiology in the Young</i> 2017;27(4):S367	Abstrakt konferencyjny (dla wskazania włączono publikacje o wyższym poziomie jakości)
2	Forero-Torres AC, et al. Chylomicronemia in infants: A case report. <i>Hormone Research in Paediatrics</i> 2016; 86(Supplement 2):84	Niezgodne wskazanie
3	Lanneaux J, et al. Chyloperitoneum in pediatric peritoneal dialysis: rapid remission after introduction of medium-chain triglyceride-based formula. <i>Peritoneal dialysis international: journal of the International Society for Peritoneal Dialysis</i> ;33(3):333-4	List do redakcji
4	Sersar SI. Predictors of prolonged drainage of chylothorax after cardiac surgery: Single centre study. <i>Pediatric Surgery International</i> 2011;27(8):811-815	Projekt badania (brak wyodrębnionych wyników dla interwencji)
5	Wright P. First UK multicenter study to review the Efficacy of Nutritional Treatment Strategies in the Management of Post-cardiothoracic surgical chylothorax. <i>Cardiology in the Young</i> 2015; 25(Supplement 1):S177-S178	Niezgodny projekt badania, punkt końcowy
7	Bordugo A, et al. A neonate with a 'mi ky' blood. What can it be? <i>Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition</i> Nov 2014;99(6):F514	Niezgodna populacja
8	Muller C, et al. Therapy-resistant chylothorax in infants. Therapy possibilities and critical examination of the literature. <i>Padiatrische Praxis</i> 2014;82(3):399-404	Język publikacji
9	Spiekerkoetter U, et al. Management and outcome in 75 individuals with long-chain fatty acid oxidation defects: Results from a workshop. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 2009;32(4):488-497	Brak oceny skuteczności terapii