

INAR

A CERTARA COMPANY

Analiza efektywności klinicznej dla
**żywności specjalnego
przeznaczenia medycznego**
L-Karnityna

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, sierpień 2019



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Metodyka	11
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	11
1.2. Pytanie kliniczne	12
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	13
1.4. Metody identyfikacji badań	14
1.5. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	14
1.6. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	15
1.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	16
1.8. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	16
1.9. Ocena jakości danych	17
1.9.1. Wiarygodność wewnętrzna	17
1.10. Wiarygodność zewnętrzna	17
1.11. Analiza statystyczna	18
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	19
3. Wyniki wyszukiwania publikacji	20
4. Analiza efektywności klinicznej Żywności specjalnego przeznaczenia medycznego l-karnityna	23
4.1. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią	23
4.1.1. <i>Badanie dotyczące efektywności klinicznej L-karnityny w populacji pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią</i>	23
4.1.1.1. Skuteczność kliniczna	23
4.1.2. <i>Serie przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny u pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią</i>	24
4.2. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią glutarową I	26
4.2.1. <i>Badania oceniające efektywność kliniczną L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią glutarową I</i>	26
4.2.2. <i>Serie przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny u pacjentów z acydurią glutarową I</i>	30
4.3. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią izowalerianową	33
4.3.1. <i>Serie przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny u pacjentów z acydurią izowalerianową</i>	33
4.4. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią metylomalonową	34
4.4.1. <i>Badanie dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią metylomalonową</i>	34
4.5. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią propionową	34
4.5.1. <i>Opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z acydurią propionową</i>	34
4.6. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych	35
4.6.1. <i>Badania dotyczące stosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych</i>	35
4.6.2. <i>Opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych</i>	37

4.7.	<i>Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny</i>	37
4.7.1.	<i>Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny</i>	37
4.8.	<i>Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</i>	38
4.8.1.	<i>Opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</i>	38
4.9.	<i>Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem białka trójfunkcyjnego</i>	38
4.9.1.	<i>Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem białka trójfunkcyjnego</i>	38
4.10.	<i>Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II</i>	39
4.10.1.	<i>Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II</i>	39
4.11.	<i>Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z pierwotnym deficytem karnityny</i>	41
4.11.1.	<i>Badanie dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z pierwotnym deficytem karnityny</i>	41
4.11.2.	<i>Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z pierwotnym deficytem karnityny</i>	43
4.12.	<i>Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</i>	46
4.12.1.	<i>Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</i>	46
4.13.	<i>Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z uogólnionym deficytem odwodorowania</i>	49
4.13.1.	<i>Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z uogólnionym deficytem odwodorowania</i>	49
4.14.	<i>Wyniki dla pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego</i>	54
4.15.	<i>Bezpieczeństwo</i>	58
5.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	59
5.1.	<i>Cel</i>	59
5.2.	<i>Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa</i>	59
5.3.	<i>Ocena bezpieczeństwa na podstawie ulotki, dopuszczonego do obrotu przez FDA, produktu leczniczego Carnitor (lewokarnityna)</i>	59
5.4.	<i>Ocena bezpieczeństwa na podstawie MHRA, EMA, WHO UMC i URPLW MiPB</i>	60
5.5.	<i>Poszerzona ocena bezpieczeństwa w oparciu o dane z WHO UMC</i>	61
6.	Wnioski	63
6.1.	<i>Wnioski z analizy efektywności klinicznej</i>	63
6.2.	<i>Wnioski z poszerzonej oceny bezpieczeństwa</i>	65
7.	Ograniczenia	66
8.	Dyskusja	67
8.1.	<i>Wyszukiwanie</i>	67
8.2.	<i>Wybór komparatora</i>	67
8.3.	<i>Wiarygodność zewnętrzna</i>	68
8.4.	<i>Wiarygodność wewnętrzna</i>	69
8.5.	<i>Dyskusja z opublikowanymi przeglądami</i>	69

9. Załączniki	70
9.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla ocenianej interwencji.....	70
9.1.1. Strategia wyszukiwania dla 3-metylokrotonyloglicynurii.....	70
9.1.2. Strategia wyszukiwania dla acydurii glutarowej typu I.....	72
9.1.3. Strategia wyszukiwania dla acydurii izowalerianowej.....	74
9.1.4. Strategia wyszukiwania dla acydurii metylomalonowej.....	76
9.1.5. Strategia wyszukiwania dla acydurii propionowej.....	78
9.1.6. Strategia wyszukiwania dla deficytu translokazy karnityny.....	81
9.1.7. Strategia wyszukiwania dla deficytu dehydrogenazy acylo Co-A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych	83
9.1.8. Strategia wyszukiwania dla niedoboru białka trójfunkcyjnego.....	85
9.1.9. Strategia wyszukiwania dla niedoboru dehydrogenazy acylo CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.....	87
9.1.10. Strategia wyszukiwania dla deficytu transferazy karnityno-palmitynowej typu II.....	90
9.1.11. Strategia wyszukiwania dla uogólnionego deficytu odwodorowania	92
9.1.12. Strategia wyszukiwania dla niedoboru dehydrogenazy acylo CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych	95
9.1.13. Strategia wyszukiwania dla pierwotnego deficytu karnityny.....	98
9.2. Strategia wyszukiwania badań nieopublikowanych.....	100
9.3. Charakterystyka badań klinicznych	100
9.4. Diagram wyszukiwania publikacji.....	116
9.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych.....	117
9.6. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy - ocena badań jednoramiennych w skali NICE.....	119
9.7. Ocena badań w skali Newcastle - Ottawa Scale (NOS)	123
9.8. Formularze ekstrakcji danych.....	125
9.9. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	125
9.10. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	125
9.11. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	126
9.12. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	126
9.13. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	127
9.14. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	127
10. Piśmiennictwo	128
11. Spis tabel	135
12. Spis rysunków	138
13. Spis wykresów	139

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	NUTRICIA Polska Sp. z o.o	
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	Ul. Plk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Sierpień 2019	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

EKSPERCI KLINICZNI

Miejsce pracy/stanowisko

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę NUTRICIA Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

3HIVA	Kwas 3-hydroksyzowalerianowy
3-MCC	Karboksylaza 3-metylokrotonyl-koenzymuA (ang. <i>3-methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase</i>)
3-MCCD	3-metylokrotonyloglicynuria (ang. <i>3-methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase deficiency</i>)
ALAT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>) według Światowej Organizacji Zdrowia
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BIMDG	British Inherited Metabolic Disease Group
C2	Acetylokarnityna
C3	Propionylokarnityna
C4DC	Metylmalonylokarnityna
C5DC	Glutarylokarnityna
C16	Palmitoilokarnityna
CACT	Deficyt translokazy karnityny (ang. <i>carnitine-acylcarnitine translocase deficiency</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CK	Kinaza kreatynowa (ang. <i>creatine kinase</i>)
CPT2	Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej, typu II (ang. <i>carnitine palmitoyltransferase II</i>)
CUD	Pierwotny deficyt karnityny (ang. <i>systemic primary carnitine deficiency, SPCD</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMID	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
FAO	Utlenianie kwasów tłuszczowych (ang. <i>fatty acid oxydation</i>)
FDA	A amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GA I	Acyduria glutarowa typu I (ang. <i>glutaric acidemia type-1</i>)
GA	Kwas glutarowy (ang. <i>glutaric acid</i>)
3-OH-GA	Kwas i 3-hydroksyglutarowy (ang. <i>3-hydroxyglutaric acid</i>)
GCDH	Dehydrogenaz glutarylo-koenzymu A (ang. <i>glutaryl-CoA dehydrogenase</i>)
GC-MS	Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>gaschromatography – mass spectrometry</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Kwasica izowalerianowa (ang. <i>isovaleric aciduria</i>)
IVC	Izowalerylokarnityna
IVG	Izowaleryloglicyna
LC-FOAD	Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>long-chain fatty acid oxidation disorders</i>)
LCHADD	Zaburzenia mitochondrialnego utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency</i>)
MADD	Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA, uogólniony deficyt odwodorownia (ang. <i>multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency</i>)
MCAD	Dehydrogenaza acylokoenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>medium-chain acyl-CoA dehydrogenase</i>)
MCADD	Niedobór dehydrogenazy acylokoenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i>)
MCG	3-metylokrotonyloglicyna
MMA	Kwasica metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i>)
MMS	Mitochondrial Medicine Society
MMS CDWG	Mitochondrial Medicine Society Clinical Directors Working Group
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTP	Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (ang. <i>mitochondrial trifunctional protein</i>)
MUT	Enzym mutaza metylomalonylo-koenzymu A
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAGS	Enzym syntaza N-acetyloglutaminianowa
NBS	Badania przesiewowe noworodków (ang. <i>newborn screening</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIH	National Institute of Health
NORD	National Organization of Rare Disorders
OA	Kwasice organiczne (ang. <i>organic acidurias</i>)
PA	Kwasica propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i>)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBPN	Program Badań Przesiewowych Noworodków
PCCB	Podjednostka β enzymu karboksylazy propionylo-CoA
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency

PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SBU	Swedish Council on Technology Assessment in Health Care
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAEs	Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
UCD	Zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. <i>urea cycle disorders</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLCADD	Zaburzenia mitochondrialnego utleniania bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i>)
VO2max	Maksymalna zdolność oksydacyjna ang. (the maximal oxidative capacity)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna u pacjentów w przebiegu 3-metylokrotonylo-glicynurii, acydurii glutarowej I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficytach utleniania kwasów tłuszczowych: deficycie dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-CoA średniołańcuchowych, długołańcuchowych i bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficycie mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, deficycie translokazy karnityny, deficycie transferazy karnityno-palmitynowej typu II, pierwotnym deficycie karnityny, uogólnionym deficycie odwodorowania.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *NUTRICIA Polska Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu preparatu L-Karnityna, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania awelumabu w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie powyższych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia właściwego dla metodologii zidentyfikowanych badań. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Przeszukiwano również strony towarzystw naukowych zajmujących się daną tematyką. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.06.2019 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania L-karnityny w badanej populacji: *Nasser 2012*, w którym wyszukiwano badania RCT porównujące wyniki zdrowotne w populacji pacjentów stosujących L-karnitynę w leczeniu wrodzonych błędów metabolizmu z pacjentami stosującymi placebo i *Walter 2003*, w którym przedstawiono wyniki z odnalezionych publikacji dotyczące stosowania L-karnityny w leczeniu PA, MMA, IVA oraz MCADD.

Odnaleziono łącznie 10 prospektywnych i 3 retrospektywne badania, dotyczące zastosowania L-karnityny w analizowanych populacjach, 17 serii przypadków i 34 opisy przypadków.

Należy mieć na uwadze, iż w przypadku przeprowadzania analizy HTA dla wskazania dotyczącego choroby rzadkiej (ang. *orphan disease*) zakres danych dotyczących zarówno choroby, jak i ocenianej interwencji jest ograniczony.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Większość badań wskazywała na pozytywne efekty zastosowanego postępowania terapeutycznego, obejmującego suplementację L-karnityny we wpływie na normalizację poziomu karnityny we krwi, zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów z organizmu i poprawę stanu klinicznego pacjentów. Dla żadnej jednostki chorobowej nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji dowodów naukowych. Brak odnalezienia dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności nie oznacza braku skuteczności karnityny i nie implikuje rekomendacji o niestosowaniu jej we wrodzonych błędach metabolizmu. Potwierdza jedynie brak dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo karnityny, a także brak

danych dotyczących wymaganej dawki i częstotliwości dawkowania. W przypadku, gdy mamy do czynienia z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu, wysoka jakość dowodów może być trudna lub wręcz niemożliwa do uzyskania.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna jest preparatem dobrze tolerowanym o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce produktu leczniczego Carnitor® (lewokarnityna) nie stwierdzono bardzo częstego oraz częstego występowania zdarzeń niepożądanych. Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę i obrzęk twarzy, głównie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. Do występujących zdarzeń niepożądanych należą biegunka, nudności i wymioty. Częstość występowania tych zdarzeń nie została określona. Łagodna miastenia została opisana tylko u kilku pacjentów. Donoszono o wystąpieniu drgawek u pacjentów z wcześniejszą aktywnością napadową lub bez niej.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA i MHRA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna. Ponadto, na platformie WHO UMS opublikowano dane na temat zdarzeń niepożądanych związanych z zażywaniem lewokarnityny. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożdanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia żołądka i jelit.

Podsumowując, terapię preparatem L-Karnityna można uznać za bezpieczną oraz bardzo dobrze tolerowaną.

Wnioski

Kwasice organiczne, jak również deficyty utleniania kwasów tłuszczowych stanowią wrodzone choroby metaboliczne. Są to choroby rzadkie. Zgodnie ze specyfiką wrodzonej choroby metabolicznej, pacjenci ci wymagają stałego postępowania, które jest niezbędne, aby umożliwić tym pacjentom normalne funkcjonowanie i rozwój. Pacjenci dotknięci tymi chorobami stanowią wąską grupę chorych o bardzo specyficznych potrzebach. Z jednej strony wprowadzone w Polsce badania przesiewowe noworodków w znacznym stopniu ułatwiają identyfikację dotkniętych osobników, co przez co można otoczyć ich odpowiednią opieką od pierwszych dni życia. Jak podkreślają wszystkie rekomendacje i wytyczne wczesna diagnoza i odpowiednio wdrożone leczenie mogą zapobiec rozwojowi nieodwracalnych powikłań. Jednakże brakuje specyficznego leczenia dedykowanego tej grupie pacjentów. Podstawę postępowania terapeutycznego stanowi odpowiednie postępowanie żywieniowe. Istnieją jednak sytuacje (choroby współistniejące, stres, wysiłek fizyczny), w których nie jest ono wystarczające. Jak zgodnie podkreślają eksperci, na dzień dzisiejszy nie ma alternatywy dla terapii L-karnityną (jedyną alternatywą jest brak suplementacji L-karnityny). Otwartym pozostaje zatem pytanie, czy niewielkiej populacji pacjentów, dla której jedyne dostępne leczenie może uchronić przed nieodwracalnymi powikłaniami i dać szansę na prawidłowy rozwój, można tę jedyną szansę odebrać.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT analiza powinna zawierać następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
 - Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
 - Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 - Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest wykazanie efektywności klinicznej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna stosowanej w przebiegu chorób: 3-metylokrotonylo-glicynurii (MCC), acydurii glutarowej I (GA I), acydurii izowalerianowej (IVA), acydurii metylomalonowej (MMA), acydurii propionowej (PA), deficytach utleniania kwasów tłuszczowych: deficycie dehydrogenazy hydroksyacetylo-CoA średniołańcuchowych (MCADD), długołańcuchowych (LCHAD) i bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCADD), deficycie mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP), deficycie translokazy karnityny (CACT), deficycie transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2), pierwotnym deficycie karnityny (CUD), uogólnionym deficycie odwodorowania (MADD).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *NUTRICIA Polska Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla kwasu kargluminowego (zgodnie z PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Populacja pacjentów z 3-metylokrotonyloglicynurią (MCC), acydurią glutarową I (GA I), acydurią izowalerianową (IVA), acydurią metylomalonową (MMA), acydurią propionową (PA), deficytem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD), deficytem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD) i deficytem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCADD), deficytem mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP), deficytem translokazy karnityny (CACT), deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2), pierwotnym deficytem karnityny (CUD), uogólnionym deficytem odwodorowania (MADD).	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.
Interwencja	L-karnityna, podawana doustnie lub w postaci iniekcji	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Brak interwencji*	Brak
Wyniki	<ul style="list-style-type: none"> Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny 	Brak
Typ badań	Bez zawężeń	Brak
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane; Publikacja pełnotekstowe; Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych) 	<ul style="list-style-type: none"> Badania nieopublikowane Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.

* Należy ponadto podkreślić, iż zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD oceniana interwencja (dostępna wcześniej pod nazwą *L-Carnitine Crystalline*) jest objęta refundacją w ramach procedury importu docelowego. Autorzy raportu uznali jednak za bezzasadne porównywanie tych samych technologii medycznych względem siebie, a tym samym w ramach analizy efektywności klinicznej odstąpiono od powyższego porównania.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej L-karnityny niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów włączenia/wykluczenia.

- **Przegląd badań wtórnych:** opublikowane w postaci pełnotekstowej przeglądy systematyczne, opisujące efektywność kliniczną L-karnityny w analizowanych populacjach (jeśli są dostępne);
- **Badania obejmujące więcej niż jedna jednostkę chorobową;**
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**

- informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA;
- dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

1.4. Metody identyfikacji badań

1.5. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano efektywność interwencji w postaci l-karnityny.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*);
- NICE (*ang. National Institute for Health and Clinical Excellence*).

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w Rozdziale 9.1. Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 18.06.2019.

Selekcja

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (M.K., J.G.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze

porozumienia z udziałem osoby trzeciej (A.G-P.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

1.6. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - *Medline przez PubMed;*
 - *Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);*
 - *EMBASE;*
- serwisy internetowe:
 - *NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);*
 - *SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);*
 - *NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);*
 - *CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);*
 - *INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)*
 - *EMA (European Medicine Agency);*
 - *FDA (Food and Drug Administration);*
 - *URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych).*
- rejestry badań klinicznych:
 - *www.clinicaltrials.gov.*
 - *www.clinicaltrialsregister.eu.*

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo spełniających kryteria włączenia doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Rozdziale 9.2. Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 18.06.2019 r.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków, którzy uzgadniali wspólne stanowisko (M.K., J.G.). W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (A.G-P.). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami.

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

1.7. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: l-carnitine OR levocarnitine.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano łącznie 2 pozycje (2 www.clinicaltrials.gov/ 0 www.clinicaltrialsregister.eu), z czego 1 badanie odnosiło się do analizowanej populacji pacjentów.

Poniżej w tabeli zestawiono informacje dotyczące badań klinicznych oceniających efektywność L-karnityny.

Tabela 2. Zestawienie informacji na temat badań nieopublikowanych (ClinicalTrials)

ID badania	Rodzaj badania	Status	Porównanie	Komentarz
NCT02311270	Obserwacyjne badanie kohortowe	Zakończone, brak wyników	Ocena wpływu długotrwałego stosowania karnityny u pacjentów z zaburzeniami metabolicznymi na wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych.	Zakończenie badania: czerwiec 2016
NCT02226419	Otwarte, jednoramienne badanie interwencyjne	Zakończone, brak wyników	Ocena metabolizmu tłuszczów i węglowodanów podczas wysiłku fizycznego z suplementacją L-karnityny i bez niej u pacjentów z niedoborem transportera karnityny.	Zakończenie badania: sierpień 2014

1.8. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:

- dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.9. Ocena jakości danych

1.9.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości. Metodologię badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Jakość badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono przy zastosowaniu skali do oceny serii przypadków opracowanej przez *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* [7]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania

1.10. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.11. Analiza statystyczna

Ze względu na charakter odnalezionych prac nie było możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych. Ze względu na brak grup kontrolnych nie było również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego. W związku z powyższym wnioski porównawcze w analizie klinicznej mają wyłącznie charakter jakościowy (opisowy).

W przypadku wyników dychotomicznych przedstawiano zawarte w publikacjach (lub obliczano) odsetki chorych, u których wystąpił dany punkt końcowy; jeżeli było to możliwe – z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI). W przypadku wyników ciągłych przedstawiano lub obliczano zmianę względem baseline.

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przegląd należy uznać za systematyczny, jeśli spełnia 4 spośród 5 poniższych kryteriów (*Cook 1997*) [8]:

- ✓ sprecyzowane pytanie kliniczne,
- ✓ pełna strategia wyszukiwania,
- ✓ predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych,
- ✓ *critical appraisal* tj. krytyczna analiza włączonych badań,
- ✓ prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych.

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*);
- *NICE* (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*);

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 19.06.2019 roku.

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne, których celem była ocena efektywności klinicznej L-karnityny w analizowanych wskazaniach.

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z/bez grupy kontrolnej oceniające efektywność kliniczną L-karnityny stosowanej w przebiegu chorób: 3-metylokrotonylo-glicynurii, acydurii glutarowej I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficytach utleniania kwasów tłuszczowych: deficycie dehydrogenazy hydroksyacylo-CoA średniołańcuchowych, długołańcuchowych i bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficycie mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, deficycie translokazy karnityny, deficycie transferazy karnityno-palmitynowej typu II, pierwotnym deficycie karnityny, uogólnionym deficycie odwodorowania.

Wyniki wyszukiwania dla 3-metylokrotonylo-glicynurii (MCC)

Odnaleziono jedno prospektywne, jednoramienne badanie oceniające odpowiedź na leczenie L-karnityną w populacji dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną 3-metylokrotonylo-glicynurią: *Thomsen 2014 [9]*.

Odnaleziono 3 opisy przypadków, opisujące stosowanie L-karnityny u pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią: *Kaushal 2010 [10]*, *Lehnert 1996 [11]*, *Rutledge 1995 [12]*.

Wyniki wyszukiwania dla acydurii glutarowej I (GA-I)

Odnaleziono międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. *crosssectional study*), przeprowadzone w 35 ośrodkach leczenia chorób metabolicznych na podstawie standaryzowanych kwestionariuszy *Kölker 2006 [13]*, prospektywne badanie oceniające przeżycie, wystąpienie ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu, występowanie niepełnosprawności motorycznej *Heringer 2010 [14]* i badanie oceniające protekcyjne działanie L-karnityny na uszkodzenia oksydacyjne *Guerreiro 2018 [15]*.

Odnaleziono serie przypadków, opisujące stosowanie L-karnityny u pacjentów z acydurią glutarową I: *Kyllerman 1994 [16]*, *Wang 2013 [17]*, *Strauss 2011 [18]*, *Bijarnia 2008 [19]*, *Kyllermann 2004 [20]*, *Naughten 2004 [21]* i *Hoffmann 1991 [22]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla acydurii izowalerianowej (IVA)

Odnaleziono jeden opis przypadku: *Chinen 2017 [24]* i opis serii przypadków: *Berry 1998 [23]* dotyczące zastosowania suplementacji L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią izowalerianową.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla acydurii metylomalonowej (MMA)

Odnaleziono jedno retrospektywne badanie oceniające wpływ m.in. L-karnityny na obraz kliniczny i efekty leczenia w populacji pacjentów z acydurią metylomalonową i homocystynurią (cblC): *Wang 2018 [25]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla acydurii propionowej (PA)

Odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z acydurią propionową: *Bernheim 2017 [26]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD)

Odnaleziono 4 badania oceniające efektywność kliniczną L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W badaniu *Derks 2014 [27]* oceniano wpływ L-karnityny na występowanie uszkodzeń oksydacyjnych i zmian w obrębie enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych, *Huidekoper 2006 [28]* oceniano określenie wpływu stosowania L-karnityny u pacjentów MCADD na przedłużone ćwiczenia o umiarkowanej intensywności., *Lee 2005 [29]* wpływ L-karnityny na tolerancję

ćwiczeń fizycznych, *Madsen 2013 [30]* wpływ suplementacji L-karnityną na wskaźniki całkowitego utleniania kwasów tłuszczowych i stopień utlenienia palmitynianu.

Odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z MCADD: *Treem 1989 [31]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla deficytu translokazy karnityny (CACT)

Odnaleziono jedną serię przypadków: *Vitoria 2014 [33]* i jeden opis przypadku: *Iacobazzi 2004 [32]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla niedoboru dehydrogenazy acylo Co-A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Odnaleziono jeden opis przypadku: *Korenke 2003 [34]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla niedoboru białka trójfunkcyjnego (MTP)

Odnaleziono dwa opisy przypadków: *Miyajima 1999 [35]* i *Park 2009 [36]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla niedoboru transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)

Odnaleziono 3 opisy przypadków: *Elpeleg 1993 [37]*, *Fontaine 1998 [38]*, *Hori 2010 [39]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla pierwotnego niedoboru karnityny (CUD)

Odnaleziono jedno badanie, oceniające metabolizm podczas wysiłku fizycznego u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny podczas lub bez suplementacji L-karnityną, *Madsen 2018 [40]*.

Odnaleziono 3 opisy serii przypadków: *Rasmussen 2014 [42]*, *Sarafoglou 2010 [45]*, *Vielhaber 2004 46[46]*.

Odnaleziono 4 opisy przypadków: *Agnetti 2013 [44]*, *Hou 2002 [47]*, *Yilmaz 2015 [41]*, *Yoon 2012 [43]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla niedoboru dehydrogenazy acylo Co-A bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCHAD)

Odnaleziono 3 serie przypadków: *Alsayed 2016 [51]*, *Mohamed 201848 []*, *Watanabe 2018 [49]*.

Odnaleziono 5 opisów przypadków: *Fatehi 2018 [50]*, *Doi 2000[53]*, *Touma 2001 [52]*, *Smelt 1998 [55]*, *Costa 1998 [55]*.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla uogólnionego deficytu odwodorowania (MADD)

Odnaleziono 2 serie przypadków: *Macchione 2018 [57]*, *Angelini 2014 [69]*.

Odnaleziono 12 opisów przypadków: *Rosa 2012 [61]*, *Mandel 1988 [66]*, *Fontaine 1996 [68]*, *Creanza 2017 [67]*, *Ayala 2018 [56]*, *Yamaguchi 1991 [65]*, *Donis 2015 [58]*, *Pietrini 2014 [60]*, *Zhuo 2015 [59]*, *Ishii 2012 [63]*, *Izumi 2011 [62]*, *Liang 2004 [62]*.

Wyniki wyszukiwania dla pozostałych publikacji włączonych do przeglądu systematycznego

Przegląd systematyczny *Nasser 2012 [74]*, dotyczący zastosowania L-karnityny we wrodzonych błędach metabolizmu, przegląd *Walter 2003 [71]*, który stanowi wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 31 ośrodkach (w Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii) dotyczącego stosowania L-karnityny w PA, MMA i MCADD oraz przegląd systematyczny i wyniki z odnalezionych publikacji dotyczących stosowania L-karnityny w leczeniu PA, MMA oraz IVA i MCADD.

Badanie *Ribas 2011 [70]*, w którym oceniano parametry stresu oksydacyjnego, poziomy izoprostanu i di-tyrozyny w moczu pacjentów z acydurią propionową (PA) i metylomalonową (MMA) na etapie diagnozy i podczas leczenia

L-karnityną i dietą o ograniczonej zawartości białka, retrospektywne badanie *Narayanan 2012 [72]*, którego celem była ocena odpowiedzi na leczenie L-karnityną pacjentów z acyduriami organicznymi i retrospektywne badanie *Wichajarn 2017 [73]* dotyczące 5-letniej obserwacji klinicznej i parametrów laboratoryjnych dzieci z północno-wschodniej Tajlandii, u których zdiagnozowano klasyczne kwasice organiczne, *Mamedov 2015 [75]* dotyczące oceny poziomu karnityny całkowitej, wolnej karnityny oraz acylokarnityny u dzieci z opóźnieniem psychoruchowym, niską wagą i wzrostem.

Jeden opis serii przypadków: *Schwenk 1988 [76]*.

4. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ ŻYWNOŚCI SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA MEDYCZNEGO L-KARNITYNA

4.1. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią

4.1.1. Badanie dotyczące efektywności klinicznej L-karnityny w populacji pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno prospektywne badanie kliniczne *Thomsen 2014* prezentujące efektywność kliniczną L-karnityny w populacji pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią i 3 opisy pojedynczych przypadków: *Kaushal 2010*, *Lehnert 1996*, *Rutledge 1995*.

Badanie *Thomsen 2014* obejmowało 13 pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią. Projekt badania obejmował ocenę wyjściową (*baseline*) i po 3 miesiącach (*end of study*). Pobrano krew, moczu i tkankę mięśniową w momencie włączenia i po 3 miesiącach. Włączeni pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy - w zależności od tego, czy otrzymali wcześniej suplementację L-karnityną. Ośmiu pacjentów otrzymywało suplementację L-karnityną podczas włączenia ich do badania (suplementacja L-karnityną przez co najmniej 2 lata, dawki od 1,33 do 6 g dziennie, co odpowiada 19–87 mg / kg / dobę). Po pobraniu próbek (*baseline*) zostali poproszeni o zaprzestanie przyjmowania L-karnityny. Pacjenci 1, 4, 8 i 9 odmówili przerwania L-karnityny. Pięciu uczestników nie otrzymało wcześniej suplementacji L-karnityną. Ci pacjenci otrzymali stałą doustną dawkę L-karnityny 1 g trzy razy codziennie przez 3 miesiące, dawki od 33 do 46 mg / kg / dziennie. Pacjenci 2, 3, 5, 6, 7, 10, 12 i 13 są reprezentowani w obu grupach. Diagnozę potwierdzono za pomocą analizy DNA przeprowadzonej w Centrum Dziedzicznych Chorób Metabolicznych (CIMD), Departament Genetyki Klinicznej, Rigshospitalet, Kopenhaga (Dania).

Szczegółową charakterystykę badania, charakterystykę wyjściową pacjentów, kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badania oraz informacje na temat zastosowanych interwencji przedstawiono w Rozdziale **Error! Reference source not found.**

4.1.1.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania L-karnityny we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe:

- Poziom wolnej karnityny w osoczu i mięśniach po suplementacji L-karnityną;

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych, w rozdziale 9.3.

Uzyskane wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Poziomy wolnej i całkowitej karnityny u pacjentów suplementujących i niesuplementujących L-karnitynę (Thomsen 2014)

Tkanka	Analit	jednostka	Suplementacja karnityną Średnia (SD)	Bez suplementacji karnityną Średnia (SD)	p-value
Osocze	wolna karnityna	mmol/L	25.5 (10.9)	6.9 (1.4)	<0.002
	całkowita karnityna	mmol/L	49.6 (15.9)	20.1 (9.4)	<0.002
	wolna/całkowita karnityna	%	49.6 (8.9)	41.7 (5.4)	0.029
	wolna karnityna	mmol/mmol kreatininy	24.2 (32)	2.3 (0.8)	0.056
Mocz	całkowita karnityna	mmol/mmol kreatininy	184.7 (81)	57.1 (13.7)	<0.002
	wolna/całkowita karnityna	%	7.8 (8.9)	4.4 (2.2)	0.29
Tkanka mięśniowa	wolna karnityna	nmol/g	1,827 (523)	785 (301)	<0.002
	całkowita karnityna	nmol/g	4,288 (1,161)	2,117 (800)	<0.002
	wolna/całkowita karnityna	%	43 (8)	38 (9)	0.18

Dane przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe. Zastosowano dwustronny test t-Studenta podczas analizy różnic w średnich wartościach stężenia karnityny w osoczu, moczu i mięśniach u dwóch grup, z suplementacją (n=9) i bez suplementacji (n=12) L-karnityny. Poziomy wolnej karnityny w osoczu i mięśniach znacznie wzrosły po suplementacji L-karnityną. Oznaczone poziomy wyniosły 6,9 (1,4) w grupie niesuplementującej, podczas gdy w grupie suplementującej L-karnitynę 25,5 (10,9) mmol / L. Oznaczona w tkance mięśniowej ilość wolnej karnityny wyniosła 785 (301) w grupie niesuplementującej L-karnityny, natomiast 1827 (523) nmol / g mokrej masy po suplementacji L-karnityną. Poziom istotności wynosił p <0,05.

4.1.2. Serie przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny u pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią

W publikacji *Kaushal 2010* opisano przypadek noworodka, u którego w 8 godzinie życia wystąpiła niewydolność oddechową z niepoohamowanym płaczem, nienormalną postawą ciała i drgawki. Przy przyjęciu był odwodniony, wykazywał błądność powłok skórnych, kwasice oddechową, nieprawidłową postawę ciała i drgawki. Diagnostyka

różnicowa wykazała ciężką kwasicę metaboliczną, likę anionową, ketony w moczu. Wyniki profilu acylokarnityn potwierdziły diagnozę 3-metylokrotonylo-glicynurii. Zalecono stosowanie dużych dawek witaminy B12, witaminy B1, biotyny i karnityny oraz dietę o niskiej zawartości białka naturalnego. W wieku 2 lat rozwój motoryczny i neurologiczny był odpowiedni dla wieku. Jest to przykład całkowitego opanowania choroby za pomocą wczesnej diagnozy i wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Lehnert 1996 opisuje przypadek niemowlęcia, u którego w wieku 2 tygodni zaczęły występować nieprawidłowe ruchy oczu i głowy z brakiem reakcji i drgawkami, które występowały cztery do pięciu razy dziennie. W wieku 10 tygodni niemowlę wykazywało drgawki toniczne od dwóch do trzech razy dziennie, które odpowiadały na terapię diazepamem. Przy przyjęciu w wieku 3 miesięcy wszystkie rutynowe badania laboratoryjne, w tym gazometria krwi dała prawidłowe wyniki. Analiza kwasów organicznych w moczu metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową wykazała bardzo podwyższone wydalanie kwasu 3-hydroksyzowalerianowego (3HIVA) i 3-metylokrotonyloglicyny (MCG), sugerując izolowane MCC. Diagnoza została potwierdzona pomiarem aktywności enzymów w limfoblastach i fibroblastach skóry. Pacjentowi podano dietę o ograniczonej zawartości białka (0,8-1,5 g / kg / dzień) powodując początkowo wyraźny spadek wydalania metabolitów. Sukcesywnie wykonywane próby z L-karnityną, glicyną i biotyną nie zmieniły wydalania metabolitów. Rodzice dziecka kilkakrotnie samodzielnie przerywali leczenie. W wieku 27 miesięcy pacjent został przyjęty w śpiączce po trwającym 30 minut toniczno-klonicznym napadzie. Po tym zdarzeniu wydalanie metabolitu było wysokie (3HIVA: 1,9; 3MCG: 0,7 mol / mol kreatyniny). Przestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia poprawiło się. W wieku 6,5 lat pacjent rozpoczął dzienną szkołę dla upośledzonych umysłowo dzieci, u których leczenie było dobrze nadzorowane. Był w dobrym stanie ogólnym, napady były rzadkie i nie występowały objawy neurologiczne. Wiek rozwojowy został oszczędzony na 4-4,5 roku. Karnityna w osoczu była znacznie zmniejszona (3,5 g/mol / l; norma 24-62) i ponownie wprowadzono leczenie karnityną (1 g / dzień). W następnych latach rozwój somatyczny był zadowalający. W wieku 8 lat wprowadzono dietę o ograniczonej zawartości białka (około 1,5 g / kg / dzień) i suplementację karnityną (1,2 g / dzień). W wieku 10 lat uczęszczał do szkoły dla dzieci z trudnościami w uczeniu się. Powyższy przypadek ilustruje dobrą odpowiedź na leczenie, nawet u pacjentów z ciężkim, powikłanym przebiegiem choroby.

Rutledge 1995 opisuje przypadek dziecka z MCC, u którego pierwsze objawy wystąpiły w wieku 7 miesięcy, kiedy było hospitalizowane z powodu wymiotów i odwodnienia. Podobny epizod miał miejsce w wieku 22 miesięcy; oba epizody zostały rozwiązane za pomocą dożylnego podawania płynów. W wieku 30 miesięcy dziecko było hospitalizowane w szpitalu dziecięcym z jednodniową historią wymiotów i letargu. Badanie fizykalne wykazało, że dziecko znajduje się poniżej 5 centyla dla wieku. Wykazywało senność i umiarkowane odwodnienie z łagodnym powiększeniem wątroby. Analiza kwasów organicznych w moczu wykazała obecność 3-metylokrotonyloglicyny i kwasu 3-hydroksyzowalerianowego, ale bez cytrynianu metylu lub kwasu propionowego. Aktywność biotynidazy w surowicy była prawidłowa. Nie było odpowiedzi klinicznej ani biochemicznej na biotynę 20 µg / dzień przez 6 tygodni. W oparciu o powyższe dane, dokonano diagnozy izolowanego niedoboru 3-MCC. W wieku 8 lat rozwój intelektualny i ruchowy jest normalny, ale wzrost i waga pozostały poniżej piątego centyla. Wymagała dożylnego podawania płynów podczas epizodycznych wymiotów i kwasicy występującej około trzy razy w roku.

U pacjenta wykazano bardzo niski poziom stężenia wolnej, zestryfikowanej całkowitej karnityny. Poziomy karnityny w osoczu i moczu były zmniejszone odpowiednio o 80% i 50%. Wykazano także wydalanie nieprawidłowych metabolitów. Te normalizowano za pomocą terapii karnityną. Próbkę osocza i moczu były pobierane po 24 godzinach od podania: L-karnityny 100 mg / kg dziennie i glicyna 100, 175 i 250 mg / kg dziennie. Wydalanie acyklamityny wzrosło podczas terapii karnityną. Koniugat glicyny, 3-metylokrotonyloglicyna (3-MCG), był głównym metabolitem wydalany przez cały czas, a jego wydalanie zwiększyło się wraz z suplementacją glicyną. Po leczeniu L-karnityną wydalanie karnityn zwiększyło się ponad 10-krotnie wraz ze wzrostem zarówno w komponentach wolnych, jak i acylowych oraz w normalizacji stosunku acyl: wolny. Powyższe badanie udokumentowało korzystne efekty biochemiczne stosowania L-karnityny u pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią.

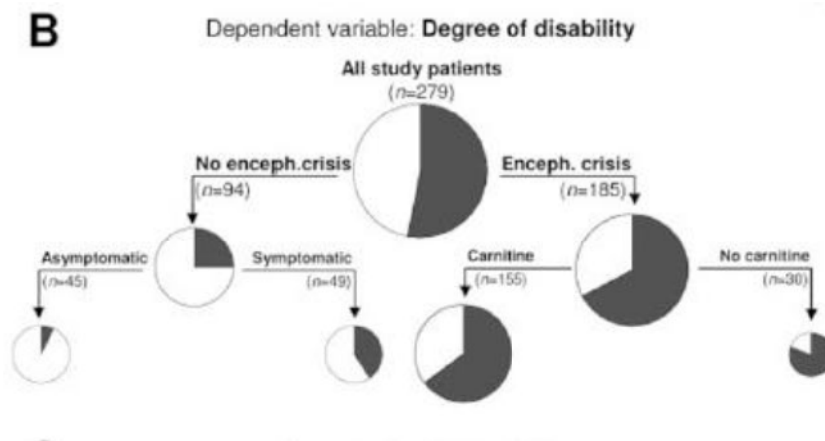
4.2. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią glutarową I

4.2.1. Badania oceniające efektywność kliniczną L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią glutarową I

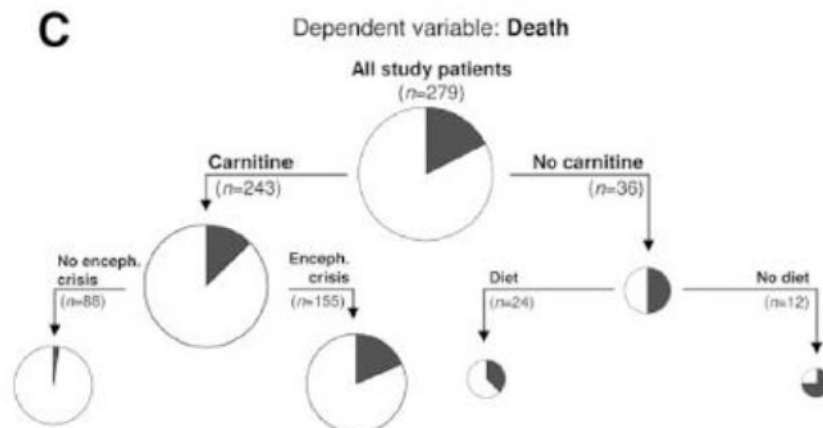
Kölker 2006 to międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. *crosssectional study*), oparte na wynikach ankiety uzyskanych z 35 ośrodków leczenia chorób metabolicznych. Analizowano dane 279 pacjentów z GA-I: 160 mężczyzn, 116 kobiet. Niedobór GCDH został rozpoznany przez badanie przesiewowe noworodków (n=23), badania przesiewowe rodzin wysokiego ryzyka (n=18) lub społeczności (n=6), lub selektywne badania przesiewowe z powodu kryzysów encefalopatycznych (n= 218) lub makrocefalii (n= 14). Diagnozę potwierdzono poprzez wykrycie mutacji lub na podstawie analizy aktywności enzymu. Analiza obejmowała zmienne, takie jak procedury diagnostyczne, leczenie dietetyczne, suplementacja L-karnityną, ryboflawiną, płeć, obecność makrocefalii, powikłania okołoporodowe, status społeczno-ekonomiczny rodziców, fenotyp biochemiczny, odpowiedź biochemiczna na leczenie, częstość monitorowania parametrów biochemicznych.

Makrocefalię stwierdzono u 74% pacjentów i była już obecna przy urodzeniu u tych pacjentów, podczas gdy nie występowały inne charakterystyczne objawy przed wystąpieniem kryzysów encefalopatycznych. Ogółem zgłoszono 265 kryzysów u 185 pacjentów. W grupie pacjentów którzy doznali kryzysu encefalopatycznego (n=185) suplementacja L-karnityną wynosiła 84%, natomiast wśród pacjentów, którzy nie doznali kryzysów encefalopatycznych (n=94) suplementacja L-karnityną wyniosła 93% (p = 0.036). Czterdzieścioro dziewięcioro dzieci zmarło. Wszystkie zmarłe dzieci z wyjątkiem jednego miały historię występowania kryzysów encefalopatycznych. W tej grupie odnotowano także poważniejsze zmiany prądkowia i cięższą niepełnosprawność. Suplementacja L-karnityną była zdecydowanie niższa w grupie dzieci które doświadczyły zgonu; w grupie dzieci, które przeżyły (n=230) suplementacja karnityną wynosiła 92%, w grupie dzieci które zmarły (n=49) jedynie 62% (p<0.001). Aby ocenić, które zmienne mają duży wpływ na wynik w przypadku ostrego kryzysu encefalopatycznego, stopnia niepełnosprawności (Rysunek 1) lub zgonu (Rysunek 2) jako zmiennych zależnych użyto metody *recursive partitioning*.

Rysunek 1. Podział rekurencyjny zmiennej „stopień niepełnosprawności” (Kölker 2006)



Rysunek 2. Podział rekurencyjny zmiennej „zgon” (Kölker 2006)



Ciemnoszare obszary każdego wykresu kołowego przedstawiają odsetek pacjentów w tej podgrupie, którzy doświadczyli zgonów (C) lub reprezentują stopień niepełnosprawności (B). Ogólny obszar wykresu kołowego wskazuje rozmiar każdej podgrupy w stosunku do całkowitej populacji.

Analiza ta wykazała, że wczesna diagnoza u niemowląt bez objawów neurologicznych oraz zapobieganie kryzysom encefalopatycznym poprzez leczenie dietą o ograniczonej zawartości lizyny i suplementacja karnityny były najsilniejszymi predyktorami pozytywnego wyniku niedoboru GCDH. W przeciwieństwie do tego analiza nie wykazała korzystnego wpływu na dietę o ograniczonej zawartości białka i ryboflawinę, chociaż jest szeroko stosowana. U pacjentów objawowych suplementacja L-karnityną okazała się korzystna, podczas gdy leczenie dietetyczne było mniej skuteczne, jeśli w ogóle.

Heringer 2010 to prospektywne badanie, do którego zostało włączonych 52 pacjentów zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych (na podstawie podwyższonego stężenia glutarylokarnityny [C5DC] w suchej kropli krwi) w Niemczech. 51 (98%) pacjentów było bezobjawowych w momencie rozpoznania, 1 przedstawiał przejściową kwasicę mleczanową i drażliwość w pierwszym tygodniu życia. Diagnozę potwierdzono przez analizę kwasów organicznych: glutarowego (GA) i 3-hydroksylglutarowego (3-OH-GA) w moczu, analizę genu GCDH i/ lub aktywność enzymatyczną GCDH. Cel badania stanowiła ocena wpływu leczenia zgodnie z aktualnymi zaleceniami na wyniki neurologiczne u pacjentów z kwasicą glutarową typu I (GA I). Głównym celem interwencji terapeutycznej w GA I jest zapobieganie kryzysom encefalopatycznym, skutkującym uszkodzeniem prądkowia i nieodwracalnym zaburzeniem poruszania się u dotkniętych osób. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia to (1) dieta o niskiej zawartości lizyny w celu zmniejszenia akumulacji neurotoksycznych metabolitów (GA, 3-OH-GA, glutarylo-CoA), (2) suplementacja L-karnityny, aby zapobiec wtórnemu wyczerpaniu karnityny i ułatwić wytwarzanie nietoksycznego C5DC i uzupełnianie wewnątrzkomórkowej puli koenzymu A oraz (3) nasilenie leczenia metabolicznego za pomocą protokołu leczenia awaryjnego podczas epizodów, takich jak występowanie chorób zakaźnych, zapobiegające uszkodzeniu prądkowia. Połączenie diety o niskiej zawartości lizyny, suplementacja L-karnityny określana jest jako podstawowe leczenie metaboliczne. Wynik oceniono na podstawie przeżycia, występowania ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu (ang. *movement disorder*, MD) i niepełnosprawność motoryczna. Średni czas obserwacji indywidualnej pacjenta wynosił 5,5 roku (zakres 8 miesięcy - 11,5 roku). 37 pacjentów (71%) było leczonych zgodnie z wcześniej opublikowanymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. U 15 pacjentów (29%) zidentyfikowano odstępstwa od tych zaleceń: u 9 z nich (17%) rozpoczęcie leczenia podstawowego zostało znacznie opóźnione przez 4 do 7 miesięcy (n = 4), lub przerwano leczenie dietetyczne w wieku od 1 do 3 lat (n = 5). U 6 pacjentów (11,5%), leczenie awaryjne wdrożono > 24 godziny od wystąpienia pierwszych objawów podczas współistniejącej choroby. Wyniki były najlepsze u pacjentów GA I, którzy byli leczeni zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia (n = 37; 5% MD). Odchylenia od zalecanego podstawowego leczenia metabolicznego (dieta uboga w lizynę, L-karnityna) spowodowały wynik

pośredni (n = 9; 44% MD), podczas gdy zalecenia dotyczące leczenia awaryjnego nie były realizowane pacjenci wykazywali bardzo słaby wynik (n = 6; 100% MD). Schematy leczenia odbiegające od zaleceń znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń ruchu i niepełnosprawności motorycznej (iloraz szans [OR], 35; 95% przedział ufności [CI], 5,88–208,39) i wystąpienia ostrego kryzysu encefalopatycznego (OR, 51,32; 95% CI, 2,65–993,49).

Guerreiro 2018 porównuje wyniki 12 pacjentów z GA I w chwili rozpoznania (średni wiek $3,54 \pm 2,25$ lat) i 12 pacjentów w trakcie leczenia L-karnityną (średni wiek $2,65 \pm 2,38$ roku), wykazujących podobne objawy kliniczne (najczęściej występujące: makrocefalia, drgawki, opóźnienie neuropsychomotoryczne, drgawki) z grupą kontrolną składającą się z 12 zdrowych dzieci w podobnym wieku (średni wiek $3,0 \pm 3,02$ lat). Pacjenci z GA I byli zdiagnozowani i leczeni w Medical Genetic Service of Szpital Clínicas de Porto Alegre. Pacjenci zostali zdiagnozowani na podstawie nieprawidłowego profilu kwasów organicznych (zwiększone ilości kwasu glutarowego [GA] i 3-hydroksyglutarowego [3HG]) w moczu za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową. Terapia była oparta na diecie z ograniczoną zawartością białka i suplementacji L-karnityny w dawce 100 mg/ kg/ dzień (zalecana dawka dla GA I). Mediana leczenia wynosiła 2 miesiące (zakres od 1 do 4 miesięcy). Celem badania była ocena oksydacyjnego uszkodzenia lipidów, białek i DNA i ocena protekcyjnego działania L-karnityny.

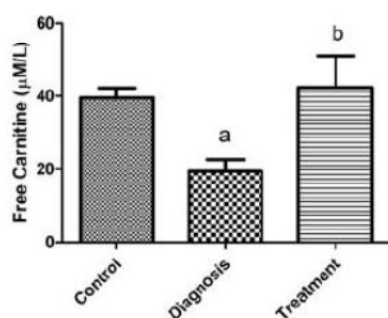
Zaobserwowano znacznie wyższe stężenia kwasu glutarowego (GA) w moczu i glutarylokarnityny (C5DC) we krwi u pacjentów podczas diagnozy i podczas leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej.

Tabela 4. Stężenia GA w moczu i C5DC we krwi u pacjentów GA I i osób z grupy kontrolnej (Guerreiro 2018)

Grupa	stężenie GA ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ kreatyniny)	stężenie C5DC ($\mu\text{mol}/\text{L}$)
Kontrola	Nd	0.05 ± 0.01
Pacjenci zdiagnozowani	5.71 ± 7.38	0.59 ± 0.22
Pacjenci leczeni	5.43 ± 7.11	0.51 ± 0.04

Rysunek 3 pokazuje poziomy wolnej L-karnityny we krwi pacjentów z GA I i grupy kontrolnej. Wyniki pokazały, że pacjenci z GA I w momencie diagnozy mieli znacznie obniżony poziom wolnej L-karnityny w porównaniu z grupą kontrolną. Suplementacja L-karnityną był w stanie uzupełnić ten deficyt, gdyż zaobserwowano znaczny wzrost poziomu L-karnityny u leczonych pacjentów [$F(2,18) = 5,082, P < 0,05$].

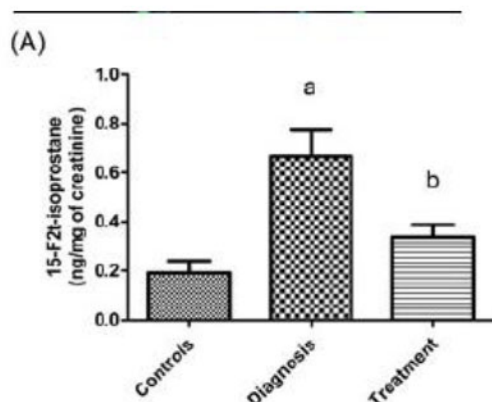
Rysunek 3. Poziomy wolnej L-karnityny mierzone we krwi z pacjentów z GA I podczas diagnozy, leczenia L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018)



a p < 0,05 w porównaniu do kontroli, b p < 0,05 w porównaniu z pacjentami podczas diagnozy

Peroksydację lipidów (Rysunek 4) oceniano na podstawie stężeń izoprostanu w moczu pacjentów kontrolnych i pacjentów z GA I. Zaobserwowano wyraźny wzrost poziomów izoprostanu przy diagnozie w porównaniu z kontrolą; został on znacznie zmniejszony przez leczenie [$F(2,31) = 7,354, P < 0,05$].

Rysunek 4. Wartości izoprostanu w moczu pacjentów GA-I w chwili rozpoznania, leczonych L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018)

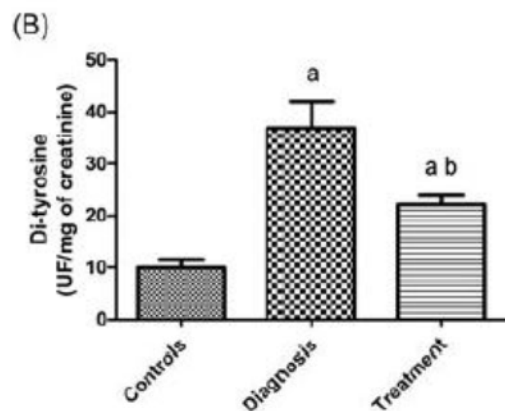


a $p < 0,05$ w porównaniu do kontroli, b $p < 0,05$ w porównaniu z pacjentami podczas diagnozy

Uszkodzenia oksydacyjne białek

Rysunek 5) były oceniane przez pomiar Di - tyrozyny (Diyr) w moczu. Poziomy pacjentów na etapie diagnozy były znacząco wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Leczenie L-karnityną było w stanie zmniejszyć te poziomy [$F(2,32) = 15,78, P < 0,001$].

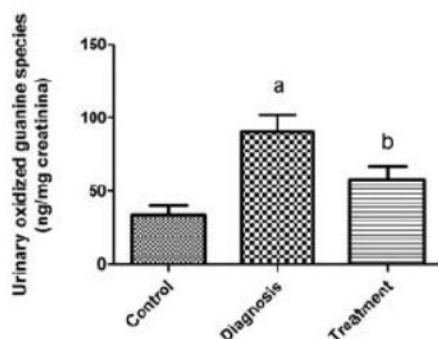
Rysunek 5. Wartości Di-tyrozyny w moczu pacjentów GA I w chwili rozpoznania, leczonych L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018)



a $p < 0,001$ w porównaniu do kontroli, b $p < 0,001$ w porównaniu z pacjentami podczas diagnozy

Uszkodzenie DNA oceniano na podstawie pomiaru stężeń utlenionych pochodnych guaniny w moczu. Zaobserwowano znaczny wzrost u pacjentów w chwili rozpoznania w porównaniu do kontroli. Suplementacja L-karnityna była w stanie zmniejszyć te poziomy u leczonych w porównaniu z pacjentami nieleczonymi [$F(2,29) = 11,43, P < 0,01$].

Rysunek 6. Pomiar utlenionych pochodnych guaniny w moczu pacjentów GA I w chwili rozpoznania, leczonych L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018)



a p <0,01 w porównaniu do kontroli, b p <0,01 w porównaniu z pacjentami podczas diagnozy

Tak więc korzystne efekty suplementacji L-karnityny przedstawione w leczeniu GA I wynikają nie tylko ze wzrostu wydalania nagromadzonych toksycznych metabolitów, ale także zapobieganiu postawiania uszkodzeń oksydacyjnych.

4.2.2. Serie przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny u pacjentów z acydurią glutarową I

Kyllerman 1994 opisuje serię przypadków – 12-stu pacjentów w wieku od 9 miesięcy do 16 lat z acydurią glutarową typu I leczeni m.in. L-karnityną, dietą niskobiałkową, ryboflawiną oraz, zależnie od stanu chorego, otrzymujący leczenie wspomagające. U dziesięciu pacjentów wystąpiły ciężkie zaburzenie dystoniczno-dyskinetyczne, u jednego łagodne zaburzenie hiperkinetyczne, a jeden pacjent był bezobjawowy. Dwoje dzieci zmarło wskutek stan hipertemii. Niedobór karnityny i niedożywienie rozwinęły się u pacjentów z ciężką dystonią i dysfagią, co wymagało substytucji L-karnityny i gastrostomii. U jednego pacjenta rozwinęło się powoli postępujące zaburzenie dyskinetyczne pomimo odpowiedniego wczesnego leczenia dietetycznego. Specyficzna terapia obejmowała ograniczenie białka (1-2 g białka / kg) z niskim spożyciem lizyny (odpowiadające do 50-100 mg / kg). Suplementację ryboflawiną (50-100 mg dziennie) wdrożono u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem pacjenta 4. Wczesną suplementacją L-karnityną 50-100 mg / kg / dzień podawano siedmiu naszym pacjentom. Późną suplementację L-karnityną w takich samych dawkach podawano czterem pacjentom (pacjenci 1, 2, 3 i 6) w w wieku 13-14 lat, po treningu, którzy wykazywali subnormalny poziom karnityny w surowicy (u czterech pacjentów) i niski poziom karnityny w mięśniach (u trzech badanych pacjentów). Nie zaobserwowano poprawy klinicznej podczas 1 roku suplementacji. U pacjentów z objawami neurologicznymi odpowiednie leczenie dietetyczne i suplementacja L-karnityną nie jest w stanie odwrócić powyższego stanu klinicznego. Z drugiej strony leczenie może zapewnić ochronę pacjentom na wypadek wystąpienia nagłych zaburzeń dekompensacji metabolicznej.

Wang 2013 stanowi opis 23 pacjentów z GA1 (11 mężczyzn i 12 kobiet) z GA I, zdiagnozowanych między 1 miesiącem życia a 51 rokiem życia w *Peking University First Hospital of China* od lipca 2003 r. do listopada 2012 r. Tylko jedno dziecko (pacjent 1) zostało zdiagnozowane na podstawie badań przesiewowych noworodków. Sześciu pacjentów było rodzeństwem. Ze względu na obraz kliniczny choroby, pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy: z objawami neurologicznymi (n=20) i asymptomatyczni (n=3) w momencie postawienia diagnozy. U pacjentów z objawami neurologicznymi wyodrębnione zostały dwie postaci: *early onset* (objawy wystąpiły w ciągu pierwszych 5 lat życia, n=17), i *late onset* (manifestacja objawów neurologicznych po 5 roku życia, n=3). Wszyscy pacjenci zostali zdiagnozowani na podstawie podwyższonego poziomu kwasu glutarowego w moczu

i analizy genu GCDH. Wszyscy pacjenci zostali poddani diecie o ograniczonej zawartości białka, suplementacji ryboflawiny (20–200 mg / dobę) i L-karnityny (50–100 mg / kg / dobę). U pacjentów z dystonią stosowano baklofen i kwas aminomasłowy. Monitorowano kwas 3-hydroksyglutarowy we krwi i kwas glutarowy w moczu. Analizowano profile acylokarnityny we krwi u 18 pacjentów (przed wprowadzeniem leczenia). 16 z nich miało znacznie podwyższony poziom glutarylokarnityny (0,31–3,09 l mol / L vs. norma 0,02–0,20 l mol / L). Po wprowadzeniu leczenia glutarylokarnityna we krwi wzrosła u dwóch pacjentów. 17 pacjentów miało wtórny niedobór karnityny. Poziomy wolnej karnityny w osoczu wahały się od 2,11 do 18,53 l ol / l (norma 20–60 l mol / L). Długoterminowe postępowanie GA I w oparciu o dietę o ograniczonej zawartości tryptofanu i lizyny, suplementację L-karnityną jest zalecane. Jednak efekt takiego leczenia po wystąpieniu objawów neurologicznych nie jest pewny. Po leczeniu większość pacjentów z grupy *early onset* nadal wykazywało opóźnienie w rozwoju, chociaż powolna poprawa była widoczna. Rokowanie u pacjentów z wczesnym początkiem GA I jest zwykle słabe. W powyższym badaniu badaniu tylko jeden pacjent (pacjent 15) z regresją w niemowlęctwie wykazywał prawidłowy rozwój po zastosowanym leczeniu.

Strauss 2011 stanowi porównanie wyników grupy 12 pacjentów – grupa LYSx, u których wprowadzono dietę opartą o preparat bez lizyny wzbogacony arginina o selektywnym działaniu blokującym transport lizyny przez śródbłonek naczyń mózgowych (ograniczenie produkcji glutarylu-CoA przez mózg), z wynikami 25 pacjentów – grupa PROx, leczonych w latach 1995–2005 dietą o ograniczonej zawartości białka naturalnego (stosunek lizyny do argininy w diecie $1,7 \pm 0,3$ mg). Grupę LYSx stanowiło 12 dzieci (6 dziewczynek), zdiagnozowanych w latach 2006–2011 przez badanie przesiewowe noworodków (N = 8) lub analizę molekularną krwi pępowinowej (N = 4) w ciągu pierwszego tygodnia życia. Wytyczne dotyczące zaleceń dietetyczno-terapeutycznych były zachowane: dzienna dawka L-karnityny wynosiła 75–100 mg/kg; w przypadku postępowania awaryjnego L-karnityna 100 mg/kg/ dawkę dożylną (300 mg/kg/ dzień). Wydalanie 3-hydroksyglutaranu w moczu było o 50% niższe w grupie LYSx (LYSx 61 ± 33 mmol / mol Cr wobec PROx 120 ± 40 mmol / mol Cr; $p = 0,0008$). Spożycie L-karnityny jest skorelowane do wydalanie glutarylokarnityny w moczu ($r_s = 0,44$, $p = 0,0006$). Krzywa opisująca zależność dawka-odpowiedź pokazuje 20-krotny wzrost wydalanie glutarylokarnityny pomiędzy dawkami 0 i 100 mg / kg dziennie.

Wszystkich 12 pacjentów z grupy LYSx wykazuje prawidłowy rozwój psychofizyczny i neurologiczny po 28 zagregowanych pacjentach-latach obserwacji (obecny wiek 28 ± 21 miesięcy). Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem formuły.

36% zmniejszenie ryzyka neurologicznego możemy bezpośrednio przypisać zmienionemu spożyciu aminokwasów. W pierwszym roku życia, 20% niższe spożycie lizyny i dwukrotne wyższe spożycie argininy przez pacjentów LYSx były związane z 50% niższym poziomem lizyny w osoczu, 3-krotnie niższym stosunkiem stężenia lizyny / argininy w osoczu, 50% mniejszym wydalaniem 3-hydroksyglutaranu i 3-krotnie niższym wskaźnikiem hospitalizacji (0,8 w porównaniu z 2,3 hospitalizacji na pacjenta na rok).

Bijarnia 2008 prezentuje obraz kliniczny 10 pacjentów z GA I: 7 zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych i 3 zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów klinicznych. Diagnozę potwierdzono przez wykrycie znacząco podwyższonego 3-hydroksymasłanu i glutaranu w moczu, glutarylokarnityny w osoczu. Analizę mutacji lub analizę aktywności enzymów w hodowlach fibroblastów skóry przeprowadzono w 4 przypadkach. Po potwierdzeniu diagnozy wdrożono u wszystkich dzieci dietę niskobiałkową uzupełnioną o preparaty aminokwasowe wolne od lizyny, z niską zawartością tryptofanu i suplementację karnityną doustną (100 mg / kg dziennie).

Oceniano stopień niepełnosprawności przy pomocy skali Kyllermana (rozwój zdolności motorycznych, poznawczych i rozwój mowy). Wszyscy pacjenci zdiagnozowani na podstawie objawów klinicznych byli objawowi, sześciu z siedmiu pacjentów zdiagnozowanych przez badania przesiewowe noworodków było bezobjawowych. Badanie wykazało że najlepszym predyktorem osiągnięcia dobrych wyników leczenia jest wczesna diagnoza i odpowiednie postępowanie dietetyczne i suplementacja L-karnityną. Skuteczność leczenia była niska u pacjentów zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów neurologicznych.

Kyllermann 2004 stanowi zapis 28 pacjentów, 13 kobiet i 15 mężczyzn, z kwasicą glutarową typu 1, zdiagnozowanych między 1975 a 2001 rokiem w Danii, Finlandii, Norwegii i Szwecji. Nie przeprowadzono badań przesiewowych. Diagnoza była oparta na wykryciu kwasu glutarowego w moczu, a następnie potwierdzona przez testy enzymatyczne i analizę genu kodującego GCDH. Od momentu rozpoznania wszyscy pacjenci mieli zalecone ograniczenie białka i / lub dietę ubogą w lizynę i tryptofan. Suplementację ryboflawiną i / lub L-karnityną zastosowano u 25. Mediana czasu obserwacji wynosiła 14 lat. Sześciu pacjentów zmarło. W ciągu 10 lat skumulowany wskaźnik przeżycia wynosił 89%, a 35 lat 44%. Występowała silna korelacja między wysokim poziomem niepełnosprawności i zgonem. Dominującym objawem neurologicznym była dystonia u 20 i dyskineza u 4 pacjentów. Trzech wykazywało tylko niewielkie objawy spastyczne. Osiemnastu z 24 wykazywało dodatkową spastyczność, ale nigdy jako dominującą objaw. Początek choroby był ostry, z wystąpieniem kryzysu encefalopatycznego u 24 pacjentów i podstępny u 3. Dystonia istotnie korelowała z deficytem mowy, ale nie funkcji poznawczych. Ciężka niepełnosprawność, deficyty funkcji poznawczych i mowy, istotnie skorelowane były z ostrym początkiem, dystonią i śmiertelnością, natomiast słabo z pogarszającym się przebiegiem. Nie wykazano zależności między wiekiem a momentem wystąpienia objawów.

Naughten 2004 stanowi opis 21 pacjentów zdiagnozowanych na przestrzeni 16 lat w Irlandii. 10 zostało zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych, 11 na podstawie objawów klinicznych. 11 pacjentów stanowiły kobiety, 10 mężczyźni. U 19 z 21 pacjentów wdrożono postępowanie długoterminowe oparte na ograniczeniu naturalnego białka w diecie, suplementacji preparatu białkowego ze zredukowaną ilością tryptofanu i lizyny, suplementacji L-karnityny, witaminy i minerały.

Ośmiu pacjentów (38%) zmarło; spośród nich 7 zostało zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych, jeden pacjent został zdiagnozowany po urodzeniu z powodu występowania wysokiego ryzyka. Spośród 11 pacjentów, u których nie występuje porażenie mózgowe, 10 zdiagnozowano na podstawie badań przesiewowych. Siedmiu z 11 nie wykazuje żadnych nieprawidłowych objawów neurologicznych (mediana wieku 10 lat, od 3 do 14 lat), wszystkie dzieci uczęszczają do szkoły odpowiedniej dla ich wieku. Pozostali czterej pacjenci (średni wiek 5 lat, zakres od 3 do 8 lat) nie wykazują stałych objawów neurologicznych, ale rozwijają się zmienne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego gdy poziom glutaranu w moczu jest wysoki. Nie zaobserwowano zwyrodnienia prądkowia u żadnego z pacjentów zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych przez 14 lat obserwacji, pomimo występowania licznych chorób i zabiegów chirurgicznych. Autorzy przypisują to modyfikacjom w zastosowanym leczeniu w ciągu ostatnich 10 lat, w szczególności zastosowaniu wysokoenergetycznych płynów, suplementacji karnityną i dokładnemu zarządzaniu elektrolitami.

Hoffmann 1991 stanowi opis 11 pacjentów z GA I: 9 objawowych, 1 zdiagnozowany na podstawie badań przesiewowych, 1 zdiagnozowany przed wystąpieniem objawów choroby. U 9 pacjentów makrocefalia była obecna w momencie lub krótko po urodzeniu i poprzedzała wystąpienie objawów neurologicznych. U 7 dzieci ostra postać choroby przypominająca zapalenie mózgu pojawiła się po okresie normalnego rozwoju; 2 miało opóźnienie rozwojowe i postępujące dystoniczne porażenie mózgowe. Później wszystkie 9 wykazały typowe objawy zaburzenia zwojów podstawy. U 1 pacjenta z macrocefalią zaburzenie rozpoznano przed wystąpieniem objawów neurologicznych, 1 został zdiagnozowany prenatalnie. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny ujawniły u 10 pacjentów silną uogólnioną atrofię mózgu, najbardziej uderzającą w płaty czołowy i skroniowy. Dalsze pogorszenie zostało zatrzymane po wdrożeniu leczenia polegającego na diecie niskobiałkowej, zastosowaniu specjalnych preparatów o niskiej zawartości lizyny i tryptofanu oraz suplementację ryboflawiną i L-karnityną. 9 pacjentów pozytywnie odpowiedziało na terapię, 1 pacjent wykazał nieznaczną poprawę kliniczną, u 1 nie oceniono odpowiedzi na leczenie. Później, u 2 starszych pacjentów przerwano terapię dietetyczną, 3 złagodził restrykcje dietetyczne. Nie zaobserwowano u nich zdarzeń niepożądanych. Pomimo przerwania/złagodzenia terapii dietetycznej, suplementacja L-karnityna została u nich utrzymana. Dwóch pacjentów, u których leczenie rozpoczęto przed początkiem objawów neurologicznych wykazywało prawidłowy rozwój.

4.3. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią izowalerianową

4.3.1. Serie przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny u pacjentów z acydurią izowalerianową

Berry 1998 stanowi opis serii przypadków - 9 pacjentów z acydurią izowalerianową w wieku od 1 do 10 lat, leczonych dietą niskobiałkową oraz glicyną w dawkach od 250 mg/kg/dzień do 500 mg/kg/dzień. L-karnitynę dodano do terapii u czterech pacjentów (u trzech z nich w dawce 50 mg/kg/dzień). Prawidłowy wzrost był obserwowany u wszystkich pacjentów po wdrożeniu leczenia. Z czterech pacjentów z przewlekłym fenotypem, trzech, u których leczenie zostało wdrożone po pierwszym roku życia, wykazuje niedorozwój psychiczny. Dwóch z pięciu pacjentów z ostrym fenotypem jest opóźnionych w rozwoju. Terapia glicyną nie wyeliminowała całkowicie ataków kwasicy ketonowej, ale znacząco zmniejszyła ich częstotliwość, gdy leczenie było rozpoczęte we wczesnym dzieciństwie. Wykazano istotną statystycznie różnicę w liczbie ataków kwasicy ketonowej rocznie przed i po inicjacji terapii glicyną i dietą niskobiałkową: $1,76 \pm 0,83$ ($n=3$) w porównaniu z $0,34 \pm 0,11$ ($n=7$) ataków kwasicy ketonowej w ciągu roku ($p < 0,01$). U wszystkich pacjentów stwierdzono wtórny niedobór karnityny. Oprócz suplementacji glicyną i diety niskobiałkowej, czterech pacjentów otrzymało karnitynę, 50 mg / kg / dzień; u dwójki z nich dwa z nich suplementacja była utrzymana przez 4 lata. Z wyjątkiem jednego epizodu biegunki, pacjenci nie doznali żadnych zdarzeń niepożądanych. Przed rozpoczęciem leczenia L-karnityną, poziom całkowitej karnityny w osoczu wynosił $19 \pm 3 \mu\text{mol} / \text{L}$ (u dziewięciu pacjentów) i był znacznie niższy niż w 8-osobowej grupie kontrolnej ($46 \pm 3 \mu\text{mol} / \text{L}$), $p < 0,01$. Suplementacja karnityną znormalizowała poziom całkowitej karnityny w surowicy ($51 \pm 5 \mu\text{mol} / \text{L}$ z $23 \pm 4 \mu\text{mol} / \text{L}$ wolnej karnityny). Nie wykazano różnicy w liczbie ataków kwasicy ketonowej rocznie u czterech pacjentów otrzymujących karnitynę, glicyną i dietę niskobiałkową ($0,30 \pm 0,13$), w porównaniu z trzema pacjentami otrzymującymi tylko glicynę i terapię dietetyczną ($0,46 \pm 0,28$). U pacjentów tylko ci, którzy byli skutecznie leczeni od wczesnego dzieciństwa i nie mieli powikłań nie rozwinęli opóźnienia umysłowego. Po rozpoczęciu terapii nastąpił znaczny spadek ataków kwasicy ketonowej wymagających hospitalizacji. Terapię polegającą na ograniczeniu spożycia białka (szczególnie leucyny) wraz z suplementacją glicyną i L-karnityną należy rozpocząć jak najszybciej.

Chinen 2017 opisuje przypadek pacjenta z acydurią izowalerianową, u którego oceniono odpowiedź biochemiczną po 6 h od przeprowadzenia testu obciążenia leucyną (posiłek zawierający 1600 mg leucyny). U pacjenta w wieku 5 lat i 6 miesięcy zdiagnozowano acydurię izowalerianową (IVA). Wykazywał powtarzające się wymioty i hiperamonemię. Na podstawie wyniku testu rozwoju psychicznego Tsumori zidentyfikowano łagodne upośledzenie umysłowe ($DQ = 69$). Fenotyp biochemiczny pacjenta określono jako łagodny lub pośredni. W wieku 5 lat i 7 miesięcy rozpoczęto leczenie glicyną (200 mg / kg / dzień) i L-karnityną (100 mg / kg / dzień) w połączeniu z ograniczeniem białka do 50 g dziennie (1,6 g / kg). Senność została zmniejszona. Podczas każdej hospitalizacji (trzykrotnie z powodu zarażenia wirusem grypy) podawano dożylnie L-karnitynę (100 mg / kg / dzień). Nie stwierdzono kwasicy metabolicznej, hiperamonemii lub jakichkolwiek następstw.

Test obciążenia leucyną przeprowadzono z wykorzystaniem posiłku zawierającego 1600 mg leucyny. Chory otrzymał 4-dniową suplementację glicyną (250 mg/kg/dzień), L-karnityną (100 mg/kg/dzień) lub glicyną i L-karnityną. Zmierzono poziomy amoniaku, wolnej karnityny, acylokarnityny, IVC (izowalerylokarnityna) i IVG (izowaleryloglicyna) w we krwi i próbkach moczu. Trzy godziny po posiłku testowym poziom amoniaku wykazał najmniejszy wzrost przy suplementacji samą L-karnityną. Poziom wolnej karnityny w osoczu był najwyższy przy suplementacji zarówno L-karnityną jak i glicyną. Początkowo poziom IVC we krwi był najwyższy po suplementacji samą L-karnityną; jednak 4 godziny po obciążeniu leucyną, poziom IVC po suplementacji samą L-karnityną i kombinacja obu środków dały porównywalne wyniki. Wzrost acylokarnityny w moczu był najwyższy po suplementacji L-karnityną. Zastosowanie obu środków związane było z dramatycznym wzrostem poziomu wolnej

karnityny w moczu. Wzrost poziomu IVG w moczu po suplementacji glicyną był dwa razy większy, zarówno w odniesieniu do samej L-karnityny, jak i kombinacji obu składników.

Po wykonanym teście obciążenia leucyną pacjent otrzymywał zarówno glicynę (200 mg / kg / dzień) jak i suplementację L-karnityny (100 mg / kg / dzień) i był poddany obserwacji przez 10 lat. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) nie wykazywał żadnych nieprawidłowych wyników. Echokardiogram również wykazywał prawidłowe wyniki. Na przestrzeni lat odnotowano u pacjenta łagodne upośledzenie umysłowe. Podczas 10-letniego okresu obserwacji prowadzono monitorowanie poziomu amoniaku we krwi podczas wizyt ambulatoryjnych. Ocena po 3 godzinach od przyjęcia posiłku wykazywała stężenia zbliżone do prawidłowych, za wyjątkiem sytuacji nieprzyjęcia suplementów z posiłkiem. Nie stwierdzono istotnych korelacji ($p < 0,05$) między stężeniami amoniaku i glicyny, amoniaku i wolnej karnityny lub amoniaku i IVC.

4.4. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią metylomalonową

4.4.1. Badanie dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią metylomalonową

Publikacja **Wang 2018** stanowi retrospektywną analizę 8 chińskich pacjentów (4 pary rodzeństw), u których zdiagnozowano niedobór kobalaminy C (cbIC) (charakteryzujący się występowaniem kwasicy metylomalonowej z homocystynurią) o późnym początku w szpitalu Qilu Hospital, Shandong University. U większości pacjentów odnotowano występowanie nieprawidłowości neurologicznych. Przeanalizowano prezentację kliniczną i wyniki leczenia cbIC późnego początku u chińskich pacjentów z prezentacjami neuropsychiatrycznymi.

Po rozpoznaniu wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie cyjanokobalaminą (wstrzyknięcie domięśniowe, 0,5–1 mg / dobę), metylokobalaminą (wstrzyknięcie dożylnie / domięśniowe, 0,5– 1 mg / dzień), kwas foliowy (doustnie, 10–15 mg / dobę), L-karnitynę (infuzja dożylna / doustnie, 1–3 g / dzień), betainę (doustnie, 0,5–2 g / dzień), witaminy z grupy B (doustnie, 20–60 mg / dzień). W stanie stabilnym, wszyscy pacjenci otrzymywali domięśniowy zastrzyk cyjanokobalaminy (1–2 mg / tydzień), metylokobalaminę doustnie (1–1,5 mg / dobę), kwas foliowy (10–15 mg / dzień), betainę (0,5–2 g / dzień), L-karnitynę (1–3 g / dzień) i witaminy z grupy B (20–60 mg / dzień). Pacjenci byli obserwowani przez 1–3 lata.

Średnie stężenie homocysteiny w surowicy zdiagnozowanych pacjentów wynosiło 109,4 (zakres 69,5–138 $\mu\text{mol} / \text{L}$; zakres prawidłowy 0–15 $\mu\text{mol} / \text{L}$). Średni poziom kwasu metylomalonowego w moczu wynosił 103,7 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (zakres 26,7–185,8 $\mu\text{mol} / \text{L}$; zakres prawidłowy 0,2–5,6 $\mu\text{mol} / \text{L}$). Osoczowe stężenia folianów i witaminy B12 były prawidłowe. Po leczeniu przez 2–4 tygodnie złagodzeniu uległy objawy neuropsychiatryczne u czterech pacjentów. Odnotowano wzrost siły mięśni. W ciągu 1–3 lat obserwacji, prezentacje neuropsychiatryczne i motoryczne wszystkich pacjentów zostały złagodzone.

4.5. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z acydurią propionową

4.5.1. Opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z acydurią propionową

Bernheim 2017 przedstawia przypadek chłopca z obustronną nefromegalią i zmianami hiperchogennymi w nerkach, a także z ostrym uszkodzeniem nerek zdiagnozowanym w okresie prenatalnym; w pierwszych miesiącach życia nie było możliwe ustalenie ich etiologii. Po 3 miesiącach życia zaobserwowano przyspieszony oddech, zmieniony stan psychiczny i drżenie kończyn. Badania biochemiczne wykazały kwasicę ketonową (pH:

7,17; HCO₃⁻: 12,1 mmol / L) i hiperammoniemię (181 μmol / L, normalny zakres: 14– 38 μmol / L). Chromatografia aminokwasów osocza wykazał wzrost glicyny i lizyny, co doprowadziło do diagnozy acydurii propionowej (PA). Diagnoza została potwierdzona przez badania genetyczne wykazujące mutację PCCB. Pacjent był leczony dietą niskobiałkową (7,5 g dziennie), L-karnityną (150 mg / kg / dzień) i biotyną (1 mg / kg / dzień). W 8 miesiącu życia nie przedstawił żadnych komplikacji. Badanie ultrasonograficzne wykazało regresję zaburzeń czynności nerek. Normalizacji uległ również poziom kreatyniny.

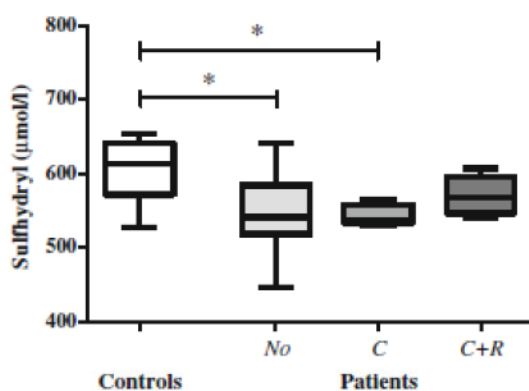
4.6. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych

4.6.1. Badania dotyczące stosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Derks 2014 stanowi badanie obserwacyjne, którego celem była ocena, czy u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy średniołańcuchowych acylo-CoA kwasów tłuszczowych (MCADD) występują makrocząsteczkowe uszkodzenie oksydacyjne i zmiany w obrębie enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych. Porównywano parametry specyficzne dla uszkodzenia oksydacyjnego lipidów i białek (zmniejszoną zawartość sulfhydrylu w osoczu) oraz mechanizmów antyoksydacyjnych (aktywności dysmutazy ponadtlenkowej erytrocytów [SOD]) w bezobjawowym niedoborze MCAD w porównaniu z grupą osób zdrowych. Pacjenci z MCADD zostali podzieleni na 3 grupy, w zależności od terapii: pacjenci bez złezonej suplementacji (n=14), pacjenci z suplementacją karnityny (n=7), oraz pacjenci z suplementacją karnityną i ryboflawiną (n=6).

Zawartość sulfhydrylu w osoczu, która jest odwrotnie proporcjonalna z uszkodzeniem oksydacyjnym białek, była znacznie zmniejszona u pacjentów z niedoborem MCAD w porównaniu z kontrolą (p <0,05).

Rysunek 7. Zawartość sulfhydrylu w osoczu w grupie kontrolnej i pacjentów z MCADD według specyficznego leczenia: brak suplementacji, suplementacja karnityną (C), uplementacja karnityny i ryboflawiny (C + R)



* p <0,05

Dodatek ryboflawiny i suplementacja karnityną okazały się skuteczne w zapobieganiu uszkodzeniom oksydacyjnym białek.

Autorzy wnioskują, że zwiększona aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w erytrocytach u pacjentów otrzymujących suplementację karnityną prawdopodobnie odzwierciedla mechanizm kompensacyjny dla powstawania wolnych rodników. Pacjenci, u których suplementowano L-karnitynę i ryboflawinę nie doświadczyli uszkodzeń oksydacyjnych. Pacjenci z niedoborem MCAD doświadczają uszkodzenia oksydacyjnego białka,

a połączenie suplementacji karnityny i ryboflawiny może zapobiec tym zmianom. Wyniki sugerują udział wolnych rodników w patofizjologii niedoboru MCAD. Według autorów należy ocenić mechanizmy leżące u podstaw wzrostu aktywności SOD po suplementacji karnityną. Konieczne są dalsze badania, które określą znaczenie kliniczne stresu oksydacyjnego, w tym możliwość terapii antyoksydacyjnej u tych pacjentów.

Huidekoper 2006 oceniał wpływ stosowania L-karnityny u pacjentów MCADD na przedłużone ćwiczenia o umiarkowanej intensywności. Włączono 5 pacjentów z MCADD stosujących suplementację L-karnityną. Punkt odniesienia stanowiły wyniki 3 zdrowych osób. Pacjenci byli poddawani 2 godzinnym ćwiczeniom o umiarkowanej intensywności, które były poprzedzone 12 godzinnym postem. Pacjenci z MCADD byli badani dwukrotnie: bez suplementacji oraz po suplementacji L-karnityny (50 mg/kg m.c. na dobę). Suplementacja L-karnityna trwała minimum 4 tygodnie. Próbkę krwi były zebrane przed, w trakcie i po treningu i analizowane pod kątem standardowo oznaczanych parametrów, acylokarnityny i półproduktów biosyntezy karnityny. Mocz pobierano przed i po wysiłku, i analizowane pod kątem acylokarnityn.

Wszyscy pacjenci byli w stanie ukończyć test wysiłkowy bez widocznych objawów klinicznych (np. osłabienie mięśni, skurcze mięśni lub skrajne zmęczenie), nawet bez suplementacji L-karnityną. Średni przebyty dystans nie wykazał istotnych różnic przed i po suplementacji L-karnityną (50,2 +/- 7,4 km vs. 49,1 +/- 7,5 km; p = 0,69). Średni dystans przebyty przez zdrową grupę kontrolną wyniósł 40,4 +/- 1,5 km.

Zaobserwowano znaczący wzrost ilości wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu i poziomy oktanoilokarnityny podczas wysiłku u wszystkich pacjentów, co wskazuje na znaczny wzrost utleniania kwasów tłuszczowych podczas wysiłku. Poziomy oktanoilokarnityny w osoczu były znacząco wyższe u pacjentów z suplementacją L-karnityną, co sugeruje ułatwienie usuwania gromadzących się acylokarnityn. Statystycznie istotny wzrost poziomu wolnej karnityny w osoczu i moczu jak również stężenia γ -butyrobetainy zaobserwowano u pacjentów z MCADD bez suplementacji L-karnityną w osoczu, co sugeruje wzrost biosyntezy karnityny. Podsumowując, suplementacja L-karnityną może sprzyjać usuwaniu akumulujących się acylokarnityn w trakcie wysiłku o umiarkowanej intensywności, pozostaje to bez wpływu parametry kliniczne i biochemiczne. Wyniki sugerują zwiększoną biosyntezę karnityny podczas wysiłku fizycznego w celu skompensowania strat. Pacjenci z MCADD mogą skorzystać z suplementacji L-karnityną podczas krótkiego okresu wysiłku o wysokiej intensywności; jednak nie można wykluczyć, że pacjenci MCADD mogą także odnieść korzyści z suplementacji L-karnityną podczas wysiłku o umiarkowanej intensywności trwającego dłużej niż 2 godziny.

Lee 2005 to pilotażowe badanie oceniające wpływ L-karnityny na tolerancję wysiłku u pacjentów z niedoborem MCAD. Badanie zostało przeprowadzone na grupie 4 asymptomatycznych pacjentów z MCADD, w wieku 8-20 lat i polegało na przyrostowym wysiłku, który przeprowadzono przed i po 4 tygodniach suplementacji doustną L-karnityną (100 mg / kg na dzień). Podczas ćwiczeń bez suplementacji L-karnityną, osoczowe poziomy karnityny spadły, co jest związane ze zwiększonym wydalaniem acylokarnityn, w szczególności acetylokarnityny, heksanoilokarnityny i oktanoilokarnityny z moczem. Suplementacja L-karnityną zapobiegała spadkowi stężenia karnityny w osoczu i powodowała większy wzrost wydalania acylokarnityn. Wszyscy czterej pacjenci wykazali znaczącą poprawę szczytowego poboru tlenu (szczytowa wartość VO_2 , poprawa o 18 32%), VO_2 przy tętnie 170 uderzeń / min (15 23% poprawy), VO_2 w warunkach beztlenowyc (poprawa o 27 42%) i / lub impuls tlenu (poprawa o 10 32%).

Tolerancję wysiłkową u pacjentów z niedoborem MCAD można poprawić krótkoterminowo poprzez suplementację L-karnityną. Może to stanowić bezpośredni wpływ L-karnityny na uzyskanie homeostazy wewnątrzmitochondrialnej w wyniku usuwania akumulujących się grup acylowych.

Madsen 2013 oceniał szybkość utleniania kwasów tłuszczowych podczas długotrwałych ćwiczeń o niskiej intensywności u pacjentów z MCADD i wpływ 4 tygodniowej doustnej suplementacji L-karnityną na wskaźniki całkowitego utleniania kwasów tłuszczowych i stopień utlenienia palmitynianu.

Badanie przeprowadzono w grupie 4 bezobjawowych pacjentów z MCADD i 11 zdrowych osobach, dobranych pod względem wieku i płci. Badani wykonywali 1-godzinny test wysiłkowy przy stałym obciążeniu odpowiadającym 55% VO₂max. W tych warunkach oceniono metabolizm tłuszczów i węglowodanów. Pacjenci przyjmowali 100 mg / kg / d L-karnityna przez 4 tygodnie, po czym powtórzono test wysiłkowy. W spoczynku całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych i szybkość utleniania palmitynianu były podobne wśród pacjentów z MCADD i zdrowych osób. Podczas testu obciążeniowego, utlenianie palmitynianu i wskaźniki utleniania kwasów tłuszczowych wzrosły w obu grupach, natomiast w grupie kontrolnej wykazano 2-krotnie większy przyrost (P = 0,007). Suplementacja L-karnityną nie wpłynęła na utlenianie palmitynianu i wskaźniki utleniania kwasów tłuszczowych.

Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci z MCADD mają ograniczoną zdolność do zwiększania utleniania kwasów tłuszczowych podczas wysiłku fizycznego; tym niemniej jest on wyrażony w mniejszym stopniu niż w przypadku pacjentów z innymi zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych. Co wyjaśnia łagodniejszy fenotyp mięśni szkieletowych w MCADD.

4.6.2. Opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Treem 1989 opisuje przypadek niemowlęcia, u którego rozpoznano niedobór dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych w wieku 5 miesięcy na podstawie objawów klinicznych: śpiączki, zatrzymania oddechu i hipoglikemii (0,83 mmol L-l, 15 mgdL-1), które wystąpiły po przedłużonym nocnym poście poprzedzonym 3 dniami choroby górnych dróg oddechowych. Pacjenta badano przed i po 3 miesiącach doustnej suplementacji L-karnityną w dawce 100 mg/kg / dzień. Dwa badania na czczo przeprowadzono w kontrolowanych, dokładnie monitorowanych warunkach. Oznaczano glukozę, kreatyninę, całkowitą ilość wolnych kwasów tłuszczowych, kwasy organiczne w surowicy i karnitynę w osoczu przed i na koniec okresu postu. Wykonano pomiary karnityny i kreatyniny w moczu uzyskanym przez cały okres postu. Suplementacja karnityny nie zapobiegła letargowi, wymiotom, hipoglikemii i nagromadzeniu wolnych kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na głodówkę, pomimo normalizacji poziomu karnityny w osoczu i wyraźnego wzrostu wydalania estrów karnityny (w tym oktanoilokarnityna) z moczem. Wydłużeniu uległy przerwy między posiłkami- przed terapią karnityną post został przerwany po 12 godzinach, pod suplementacji L-karnityną post zakończono po 16,5 godziny.

4.7. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny

4.7.1. Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny

Iacobazzi 2004 opisuje przypadek noworodka z potwierdzonym deficytem translokazy karnityny, u którego zastosowano leczenie składające się z diety niskotłuszczowej i L-karnityny w dawkach od 200 do 300 mg/kg/dzień. Zastosowanie diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i karnitynę było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło profil acylokarnityn.

Vitoria 2014 opisuje przypadki 4 dzieci (2 dziewczynki, 2 chłopców), u których na wczesnym etapie życia wystąpiły objawy hipoglikemii oraz hipotermii, hipotonii, hepatomegalii, miokardiopatii przerostowej oraz hiperamonemii. Wdrożono dietę wzbogaconą o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe oraz karnitynę. Chłopcy zmarli po kilku miesiącach, natomiast dziewczynki (w wieku 4 i 16 lat) wykazują prawidłowy rozwój i nie występują u nich objawy kliniczne.

4.8. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

4.8.1. Opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Korenke 2003 raportuje przypadek dziecka, u którego w pierwszym roku życia zaobserwowano łagodną hipotonię mięśniową, jednakże dziewczynka wykazywała prawidłowy rozwój motoryczny. W wieku 15 miesięcy wystąpiły napady hipoglikemii. W związku z obecnością kwasów dikarboksylowych w moczu i niskim poziomem karnityny w osoczu, podejrzewano zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych. Wdrożono niskotłuszczową, wysokowęglowodanową dietę (65% całkowitej liczby kalorii) i rozpoczęto leczenie karnityną. Problem z hipoglikemią został rozwiązany. Z powodu nawracających objawów rabdomiolizy (pierwsze objawy wystąpiły w wieku 4 lat) pacjent został przyjęty do szpitala w wieku 7 lat. Pacjent wykazywał osłabienie mięśni, łagodną kardiomiopatię rozstrzeniową (frakcja wyrzutowa 23%), neuropatię obwodową i retinopatię. Potwierdzono niedobór dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych poprzez testy enzymatyczne w fibroblastach skóry i wykazanie homozygotycznej mutacji 1528G> C. Zwiększono suplementację karnityny (100 mg / kg masy ciała) i wprowadzono średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (80% całkowitego spożycia tłuszczu: 40 g / dzień, tj. 1,5 g / kg). Powyższy schemat terapii obejmował okres 4 lat, w trakcie których nie występował ból mięśni, poprawiono i znormalizowano funkcję komór (frakcja wyrzutowa 36%). W wieku 11 lat rozwinęło się postępujące osłabienie, ból mięśni i ataksja, prowadzące do utraty zdolności chodzenia w ciągu 9 miesięcy. Włączono doustną suplementację kreatyny (2 g trzy razy dziennie, tj. 130 mg / kg dziennie). Pacjent, obecnie w wieku 16 lat, jest nadal leczony kreatyną i karnityną i nie wykazuje wyraźnego pogorszenia zdolności motorycznych.

4.9. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem białka trójfunkcyjnego

4.9.1. Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem białka trójfunkcyjnego

Miyajima 1999 opisuje przypadek pacjenta, który od 15 roku życia doświadczał nawracającej mioglobinurii po długotrwałym wysiłku fizycznym podczas postu. Nie stwierdzono u niego hipoglikemii ani dysfunkcji wątroby. Poziom mleczanów we krwi i stosunek acylowana/ wolna karnityna w osoczu (A / F) w spoczynku był znacznie podniesiony. Wdrożono dietę bogatą w węglowodany (około 70% kalorie) i ubogotłuszczową (około 10% kalorii). Suplementowano karnitynę w dawce 30–40 mg / dobę. Jeden miesiąc po rozpoczęciu wysokiej dawki L-karnityny (1500 mg / dzień), poziom mleczanów we krwi i stosunek A / F spadł. 3 miesiące później pacjent zaczął doświadczać bólu mięśni, któremu towarzyszył wzrost mleczanów i stosunku A / F we krwi. Objawy utrzymywały się do momentu, gdy suplementacja L-karnityną została przerwana. W ciągu sześć miesięcy bez doustnego przyjmowania L-karnityny rozwinęły się silne bóle mięśni, poziom wolnej karnityny spadł. Kinaza kreatynowa w surowicy po wysiłku była podwyższony do 18 700 U / L (normalny, <180 U / L). Z tego powodu rozpoczęto suplementowanie L-karniny w niskiej dawce (300 mg / dzień). Objawy kliniczne ustąpiły. Obserwowany wcześniej wzrost mleczanów we krwi zmniejszył się do wartości mniejszej niż 1,5-krotność wartości kontrolnej. Stężenie wolnej karnityny w osoczu pozostało na poziomie nieco niższym niż prawidłowy, natomiast stosunek A / F unormował się.

3-letnia obserwacja wykazała, że suplementacja L-karnityny w wysokiej dawce nie zapobiegła rabdomiolizie z kwasicą mleczanową występującą podczas wysiłku, podczas gdy niska dawka (300 mg / dzień) utrzymywała subnormalne stężenie wolnej karnityny i poprawiła tolerancję wysiłku.

Park 2009 opisuje przypadek koreańskiego noworodka, u którego wystąpiła ciężka kwasica mleczanowa, drgawki i niewydolność serca. Badanie przesiewowe i analiza profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi metodą tandemowej spektrometrii mas wykazały wzrost 3-OH-palmitoilokarnityna 0,44 nmol / ml, 3-OH-linoleylkarnityna, 0,31 nmol / ml i 3-OH-oleylkarnityna, 0,51 nmol / ml, sugeruje niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych lub całkowity niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego. W wyniku analizy molekularnej genu HADHB stwierdzono, że pacjent jest heterozygotą dla mutacji c.358 dupT (p.A120CfsX8) i c.1364T> G (p.V455G). Pacjent prezentował ciężki fenotyp noworodkowy, manifestujący się hipoglikemią hipoketotyczną, kardiomiopatią i objawami przypominającymi zespół Reye. Pacjent był leczony podawaniem glukozy, diecie opartej na średniołańcuchowych trójglicerydach i suplementacji L-karnityną. Zmarł 2 miesiące po urodzeniu z powodu zaawansowanej niewydolności serca.

4.10. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II

4.10.1. Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II

Elpeleg 1993 opisuje przypadek niemowlęcia, u którego w wieku 10 miesięcy, podczas choroby gorączkowej wystąpiły wymiotować i stawał się ospały. Przy przyjęciu do szpitala był w śpiączce i występowały konwulsje. Zostało odnotowane łagodne powiększenie wątroby. Badania laboratoryjne wykazały prawidłowy poziom glukozy w osoczu, pH i mleczanów. Aktywność aminotransferazy asparaginianowej wynosiła 520 jednostek / L (wartości prawidłowe 5 do 25 jednostek / L), aminotransferaza alaninowa 240 jednostek / L (wartości prawidłowe 5 do 25 jednostek / L), kinazy kreatynowej wynosiła 132 jednostki / l (wartości prawidłowe 15 do 100 jednostek / L). Poziom całkowitej karnityny w surowicy wynosił 20,3 μ mol / L (wartość prawidłowa > 30 μ mol / L), wolna karnityna stanowiła zaledwie 28% (kontrola 70% do 90%). Elektrokaradiogram był prawidłowy. Elektroencefalogram wykazał encefalopatię. Pacjent był leczony glukozą podawaną dożylnie i doustnie L-karnityną. Nastąpiła wyraźna poprawa w ciągu 2 dni. Podobny epizod miał miejsce w wieku 18 miesięcy, 5 dni po szczepieniu. Stwierdzono hipoglikemię (poziom glukozy, 0,5 mmol / L). Pacjent odzyskał przytomność po dożylnym podaniu glukozy. Ocena metaboliczna przeprowadzona w wieku 20 miesięcy ujawniła defekt utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Wykazano znacząco zmniejszoną aktywność transferazy karnityno-palmitynowej typu II w limfocytach i fibroblastach.

Wdrożono częste karmienie w ciągu dnia i ciągle podawanie nocne sondą nosowo-żołądkową hiperkalorycznych (180 cal / kg dziennie) posiłków opartych o krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe.

W ciągu następnych 16 miesięcy pacjent był hospitalizowany siedem razy z powodu choroby gorączkowej, wymiotów lub trudności z chodzeniem. Większość epizodów nie wiązała się z przedłużonym postem lub zwiększonym wysiłkiem fizycznym. Gdy żywienie dojelitowe wydawało się zagrożone, podawano dożylnie glukozę. Przy wszystkich przyjęciach, poziom glukozy we krwi, wodorowęglanów i pH były prawidłowe. Niemniej jednak pomimo przestrzegania odpowiedniego spożycia kalorii, letarg, powiększenie wątroby i tachykardia rozwinęła się podczas niektórych z tych hospitalizacji. Stan pacjenta zwykle poprawiał się w ciągu 2-3 dni i anomalie biochemiczne powracały do wartości wyjściowych w ciągu 7 do 10 dni bez żadnych zmian w terapii.

W wieku 3 lat, wyniki badania fizykalnego, rozmiar wątroby, echokardiogram i 24-godzinny elektrokaradiogram były prawidłowe. Badanie neurologiczne wykazało umiarkowanie opóźniony rozwój motoryczny i zdolności

językowych. Wartości aminotransferazy wątrobowej i kinazy kreatynowej były stale podwyższone 2-3 razy powyżej wartości normalnych. Biochemiczne nieprawidłowości pozostawały stałe przez cały okres obserwacji.

Fontaine 1998 przedstawia opis przypadku pacjenta z ciężką postacią niedoboru transferazy karnityno-palmitynowej typu II. Pacjent był dzieckiem niespokrewnionych rodziców. W wywiadzie rodzinnym odnotowano nagły zgon siostry w wieku 11 miesięcy. W wieku sześciu tygodni pacjent został skierowany do szpitala z powodu zagrażającego życiu wydarzenia, manifestujące się intensywną błądzą, trudnościami z karmieniem i wymiotami. Stwierdzono kandydozę umiejscowioną na policzkach i refluks żołądkowo-przełykowy. Sześć miesięcy później pacjent został ponownie skierowany do szpitala. Przy przyjęciu prezentował nudności, trudności w karmieniu i zaburzenia zachowania, które rozpoczęły się kilka dni wcześniej w związku z zapaleniem ucha środkowego i błony śluzowej nosa i gardła przebiegające z hipertermią (39°C). Następnie nastąpił epizod śpiączki z hipotonią osiową, zaobserwowano ciężką hipoglikemię (poziom glukozy we krwi, 0,86 mmol / L), który nie był związany z ketonurią lub kwasicą metaboliczną i hiperamonemią (225 mmol / l). Ogólny stan kliniczny w okresie między epizodami był zadowalający, z normalnym napięciem mięśniowym, normalnym poziomem kinazy kreatynowej we krwi oraz brakiem nieprawidłowości w EKG. Podczas epizodu zaburzeń równowagi metabolicznej występowała kwasica dikarboksylowa, poziom karnityny we krwi pacjenta ujawnił ciężką postać niedoboru wolnej karnityny; stężenie (7,0 mmol / l) było znacznie poniżej wartości kontrolnych (618.1 mmol / L). Stosunek acylowana / wolna karnityna był zwiększony trzynastokrotnie, chociaż całkowite wartości karnityny mieściły się w granicach normy zakres, potwierdzający wtórny charakter niedoboru karnityny. Terapia karnityną (100 mg/kg/dzień) u pacjenta spowodowała normalizację poziomu wolnej karnityny i stosunek acylowana / wolna karnityna we krwi (Tabela 5).

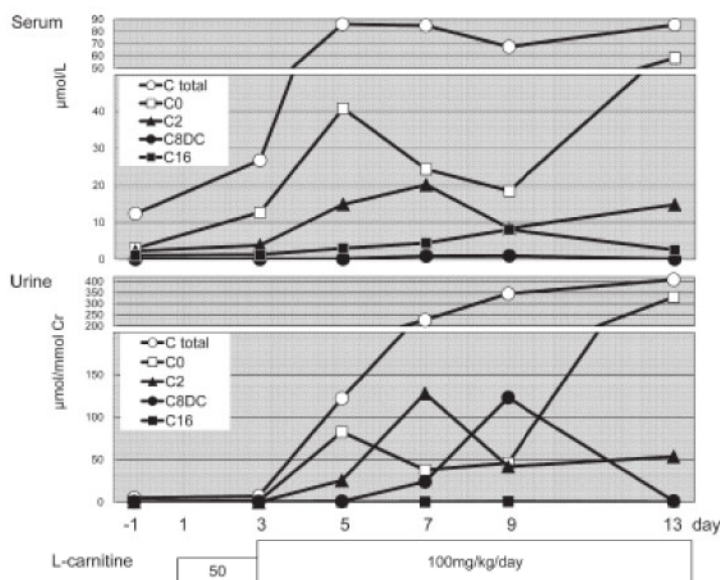
Tabela 5. Poziom karnityny we krwi u pacjenta i kontroli, z lub bez suplementacji L-karnityną (Fontaine 1998)

L-karnityna w diecie		całkowita karnityna ($\mu\text{mol} / \text{l}$)	nieestryfikowana ($\mu\text{mol} / \text{l}$)	estryfikowana ($\mu\text{mol} / \text{l}$)	współczynnik acylowana/wolna karnityna
brak suplementacji	pacjent	36,7	7,0	29,7	4,24
	kontrola	52,7+/- 9,2	40,6 +/- 8,1	12,1 +/- 2,8	0,33 +/- 0,09
suplementacja 100 mg/ kg/ dzień	pacjent	90,6	54,0	36,6	0,68
	kontrola	109 +/- 18	71,4 +/- 4,7	38,0 +/- 6,9	0,54 +/- 0,0,9

Hori 2010 opisuje przypadek japońskiego niemowlęcia, pozostającego bezobjawowym do 15 miesiąca życia. W 15 miesiącu życia wystąpiły nagle o 3: 00 rano drgawki toniczno-kloniczne trwające około 30 minut skutkujące utratą przytomności. Dziesięć dni wcześniej była leczona cefteramem piwoksylu przez cztery dni. Po przybyciu do szpitala wykazywała hipoglikemię (glukoza 1,1 mmol / L), zaburzenia czynności wątroby (AST 85 IU / L, ALT 55 IU / L, LDH 402 IU / L) i łagodną hiperamonemię (amoniak 84 $\mu\text{mol} / \text{L}$). Ketony w moczu nie zostały wykryte. MRI mózgu i płyn mózgowo-rdzeniowy były w normie. Podejrzewano zespół Reye'a i zastosowano leczenie dożylnie glukozą. W 4 dniu leczenia szpitalnego odzyskała przytomność, zaczęła przyjmować pokarm doustnie. Tomografia komputerowa (CT) jamy brzusznej wykazała powiększenie i stłuszczenie wątroby w szóstym dniu pobytu w szpitalu. Analiza kwasów organicznych w moczu podczas stanu hipoglikemicznego wykazała hipoketotyczną kwasowość dikarboksylową. Wstępne pomiary frakcji wolnej karnityny i acylokarnityn w surowicy wynosiły odpowiednio 9,5 i 5,9 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Profil acylokarnityn w surowicy wykazywał bardzo niski poziom wolnej karnityny i stosunkowo wysokie poziomy acylokarnityn o długim łańcuchu. Profil ten był zgodny z niedoborem transferazy karnityno-palmitynowej typu II. Po potwierdzeniu niedoboru karnityny wdrożono suplementację L-karnityną

doustnie w dawce 50 mg / kg / dzień przez pierwsze dwa dni i 100 mg / kg / dzień od 3 dnia. Podczas suplementacji karnityną pacjent miał ciągle dożylny wlew glukozy 2,5 mg / kg / min do dnia 11. Odpowiedź na suplementację karnityną przedstawia Rysunek 8. Poziomy acylokarnityn w surowicy i moczu (Hori 2010) Słuszczenie i powiększenie wątroby uległy poprawie po 13 dniach suplementacji L-karnityną (ocena na podstawie przeprowadzonego badania CT).

Rysunek 8. Poziomy acylokarnityn w surowicy i moczu (Hori 2010)



Po suplementacji karnityną pacjent w ogóle nie doświadczył hipoglikemii. Jest leczony 1000 mg L-karnityny / dzień. Wzrost i rozwój psychofizyczny są w prawidłowych zakresach.

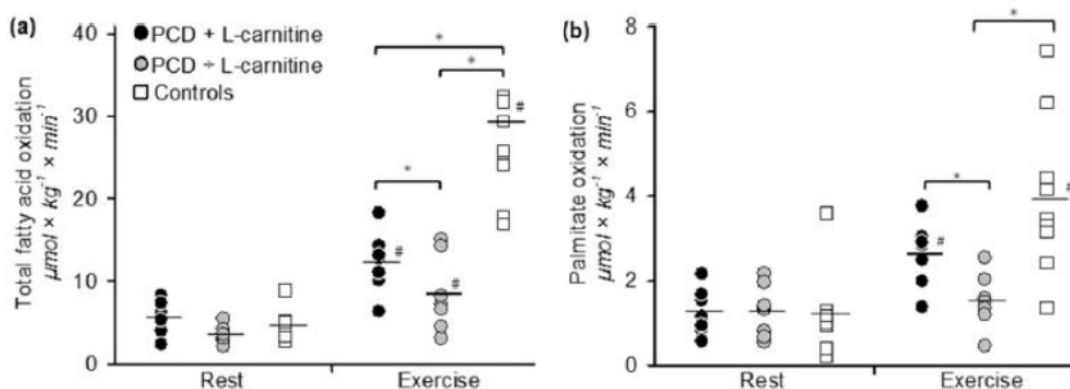
4.11. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z pierwotnym deficytem karnityny

4.11.1. Badanie dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z pierwotnym deficytem karnityny

Madsen 2018 to badanie interwencyjne, którego celem było zbadanie metabolizmu podczas wysiłku fizycznego u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny (ang. *primary carnitine deficiency*, PCD) podczas lub bez suplementacji L-karnityną. Oceniano szybkość utleniania kwasów tłuszczowych i palmitynianów podczas 1-godzinnego przyrostowego testu wysiłkowego. Do badania włączono ośmiu dorosłych z PCD z Wysp Owczych; jedna kobieta i siedmiu mężczyzn, w przedziale wiekowym od 18 do 45 lat. Sześciu pacjentów zostało zidentyfikowanych w ramach krajowego programu badań przesiewowych w latach 2009-2010, jeden pacjent został zdiagnozowany poprzez wywiad rodzinny, jeden został zdiagnozowany wkrótce po urodzeniu na podstawie objawów klinicznych (epizod dekompensacji metabolicznej); u pozostałych pacjentów nie występowały kryzysy metaboliczne lub objawy ze strony serca. Pacjenci przyjmowali codziennie L-karnitynę ≥ 3 lat w dawce 50-150 mg/kg/dzień. Dawki były dostosowane indywidualnie aby utrzymać stężenie wolnej karnityny $> 20 \mu\text{M}$. Wyniki pacjentów włączonych do badania porównywano w wynikami uzyskanymi przez grupę kontrolną (grupa 10 zdrowych ochotników, trzy kobiety i siedmiu mężczyzn, dobrani pod względem wieku). Aby określić maksymalny pobór tlenu (VO_2max) i maksymalne obciążenie pracą, wszyscy uczestnicy wykonali przyrostowy

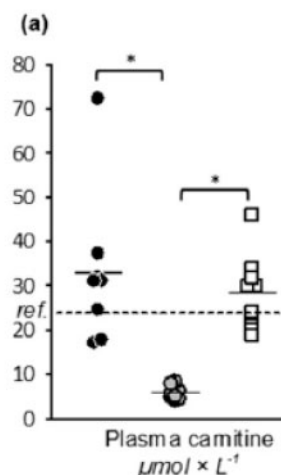
test wysiłkowy. Uczestnicy ocenili także postrzeganie wysiłku w skali Borga. Po całonocnym poście uczestnicy wykonali submaksymalny test wysiłkowy na ergometrze przez 60 minut. Obciążenie zostało ustawione aby odpowiadać 60% VO₂max. Przy tej intensywności pracy lipoliza i szybkość utleniania kwasów tłuszczowych są wysokie. Wszyscy pacjenci powtórzyli badanie po 4 dniach bez leczenia L-karnityną. Całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych w spoczynku było takie samo wśród pacjentów z PCD i zdrowych ochotników, niezależnie od suplementacji L-karnityną. Podczas leczenia L-karnityną, całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych podczas submaksymalnego wysiłku było niższe u pacjentów z PCD niż u osób zdrowych (p<0,001). Bez leczenia L-karnityną utlenianie kwasów tłuszczowych podczas wysiłku było upośledzone i znacznie niższe niż w przypadku leczenia (p = 0,008) (Rysunek 9a). Szybkość utleniania palmitynianu podczas wysiłku podczas i bez suplementacji L-karnityną wykazywała tę samą tendencję, którą opisano przy utlenianiu kwasów tłuszczowych (Rysunek 9b). Podczas suplementacji L-karnityną stężenia karnityny w osoczu były podobne u pacjentów i osób zdrowych (Rysunek 10. Stężenia karnityny w (a) osoczu u ośmiu pacjentów z PCD z (+) i po 4 dniach bez (-) suplementacji L-karnityną oraz w grupie kontrolnej (Madsen 2018)). Po 4 dniach przerwy w leczeniu stężenie karnityny w osocze spadło do 21% +/- 9% poziomu obserwowanego podczas suplementacji (p<0,001).

Rysunek 9. (a) Całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych, (b) szybkość utleniania palmitynianu w spoczynku i podczas 60 minut submaksymalnego wysiłku fizycznego u ośmiu pacjentów z PCD z (+) i po 4 dniach bez (-) leczenia L-karnityną oraz w grupie kontrolnej (Madsen 2018)



* p< 0,05 różnicy między grupami; # p< 0,05 vs odpoczynek

Rysunek 10. Stężenia karnityny w (a) osoczu u ośmiu pacjentów z PCD z (+) i po 4 dniach bez (±) suplementacji L-karnityną oraz w grupie kontrolnej (Madsen 2018)



* $p < 0,05$ vs kontrola; # $p < 0,05$ vs bez L-karnityny

Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci z PCD mają ograniczone możliwości utleniania kwasów tłuszczowych podczas wysiłku fizycznego. Suplementacja L-karnityną u bezobjawowych pacjentów z PCD może nie tylko zapobiegać powikłaniom sercowym ale także zwiększać zdolność utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych podczas wysiłku fizycznego i w innych sytuacjach z potrzebą zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych, takich jak wysiłek umysłowy, stres, zimno, dreszcze, gorączka i post.

4.11.2. Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z pierwotnym deficytem karnityny

Rasmussen 2014 opisuje 76 dorosłych pacjentów z Wysp Owczych w wieku 15–80 lat z pierwotnym niedoborem karnityny rozpoznany przez program badań przesiewowych. Pacjenci początkowo otrzymywali 3 g L-karnityny w postaci tabletek (333 mg) lub roztworu (100 mg / ml), w 3 dawkach podzielonych. Dawkowanie było modyfikowane w zależności od poziomu wolnej karnityny w osoczu w celu utrzymania stężeń $20 \mu\text{mol} / \text{L} \pm 5 \mu\text{mol} / \text{L}$. Średnie stężenie wolnej karnityny w osoczu przed leczeniem wynosiło $6,1 \mu\text{mol} / \text{L}$ (SD 2,1) i znacznie wzrosło do średniej wartości $15,1 \mu\text{mol} / \text{L}$ (SD 6,0) ($p < 0,01$) w ciągu 50 dni suplementacji L-karnityny. Średnia dzienna dawka L-karnityny wzrosła z 3 g do 3,8 g, dając średnią dawkę $46 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$. Po średnio 351 dniach suplementacji L-karnityną (SD = 141) zmęczenie i kołatanie serca odczuwało 12% pacjentów (vs 43% przed leczeniem, $p < 0,001$), 94% pacjentów zadeklarowało brak występowania istotnych ograniczeń w codziennym życiu. Zdarzeń niepożądanych doświadczyło 46% pacjentów, jednakże było to zdarzenia o nieciężkim charakterze (głównie: rybi zapach, przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe).

Agnetti 2013 prezentuje wyniki długoterminowej obserwacji pacjenta (wedle wiedzy autorów najdłuższej w literaturze), który w niemowlęctwie prezentował ciężką zastoinową niewydolność serca. Doustne leczenie L-karnityną skutkowało rozwiązaniem problemu ostrej kardiomiopatii rozstrzeniowej i zapobieganiem nawrotów powiększenia serca.

3-letnia dziewczynka została przyjęta do szpitala w lutym 1984 z powodu ciężkiej zastoinowej niewydolności serca. W wieku 8 miesięcy, po epizodzie zapalenia górnych dróg oddechowych, zaczęły wykazywać objawy początkowej i postępującej niewydolności serca. Była leczona w innych instytucjach digoksyną, diuretykami i lekami rozszerzającymi naczynia, jednakże bez poprawy jej stanu. Po wstępnym badaniu przy przyjęciu na

oddział Kardiologii Pediatricznej pacjent prezentował uogólnioną hipotonią (normalne głębokie odruchy ścięgien), zmęczenie i bladość. RTG klatki piersiowej ujawniło istotną kardiomegalię wraz z objawami przekrwienia naczyń płucnych. Echokardiogram ujawnił powiększenie lewego przedsionka i komory oraz rozszerzenie pierścienia zastawki mitralnej, bardzo cienkie ściany lewej komory i niezwykle niską frakcję wyrzutową lewej komory. Testy laboratoryjne wykazały bardzo niski poziom karnityny w osoczu ($17,2 \mu\text{mol} / \text{L}$). Ocena histologiczna i biochemiczna tkanki mięśniowej mięśnia czworogłowego potwierdziły rozpoznanie pierwotnego deficytu karnityny. Pacjent został poddany leczeniu L-karnityną, początkowo w dawce $3 \text{ g} / \text{dzień}$ i po 6 miesiącach $2 \text{ g} / \text{dzień}$, wykazując szybkie oznaki poprawy z postępowym wzrostem siły mięśniowej i funkcji serca. Podczas 28-letniej obserwacji pacjent utrzymywał prawidłową wielkość serca oraz prawidłowe EKG i parametry echokardiograficzne. W wieku 12 lat pacjent postanowił zaprzestać leczenia L-karnityną ze względu na skutki uboczne („rybi” zapach ciała). Zaprzestanie terapii powodowało objawy podmiotowe i przedmiotowe nawrotu (osłabienie mięśni, zmęczenie, powiększenie serca, słaba czynność skurczowa serca). Po ponownym wprowadzeniu leczenia wkrótce zauważono poprawę. Obecnie pacjent ma 31 lat, prowadzi normalne życie, pracuje jako nauczyciel i wykonuje regularną aktywność fizyczną.

Hou 2002 opisuje przypadek dziewczynki, która w wieku 6 lat była hospitalizowana z powodu zaburzeń przytomności i drgawek. Po wstępnym badaniu na oddziale ratunkowym oddychała szybko ($46 / \text{min}$) i głęboko. Zastosowano dożylny wlew z roztworem glukozy ze względu na wcześniejszy poziom glukozy we krwi wynoszący $7 \text{ mg} / \text{dL}$. Siła mięśniowa i wszystkie odruchy mieściły się w zakresach odniesienia. Odnotowano wyraźną kardiomegalię. Wyniki laboratoryjne wykazały podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej w surowicy, $75 \text{ U} / \text{L}$; aminotransferazy alaninowej, $45 \text{ U} / \text{L}$; amoniaku $391 \mu\text{g} / \text{dL}$. Tomografia komputerowa głowy wykazała łagodny obrzęk mózgu, elektrokardiografia wykazała przerost lewej komory, echokardiogram kardiomiopatię rozstrzeniową z frakcją wyrzutową na poziomie 31%. Poziom karnityny w osoczu (postać wolna / całkowita) był poniżej $5/5 \mu\text{mol} / \text{l}$ (zakres odniesienia, $27-49 / 36-58 \mu\text{mol} / \text{L}$). Profil kwasów organicznych w moczu wykonany metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC / MS) wykazał nieznacznie zwiększony poziom kwasu adypinowego, metylocytrynowego i kwasy d-glukuronowe. Postawiono diagnozę pierwotnego układowego niedoboru karnityny. Wdrożono doustą suplementację L-karnityną ($50 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$) przez 3 miesiące, co znacznie poprawiło poziom karnityny $22,5 / 32,5 \mu\text{mol} / \text{L}$. Sekwencyjne radiogramy klatki piersiowej wykazały zmniejszoną kardiomegalię, badania echokardiograficzne zwiększenie frakcji wyrzutowej do 61%. W 9. miesiącu leczenia dawkę zwiększono do $100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$ ze względu na stosunkowo niski poziom karnityny ($9,93 / 14,56$). Nie zaobserwowano hipoglikemii, hiperamonemii lub zaburzeń świadomości.

Sarafoglou 2010 opisuje trzy pokolenia rodziny - bezobjawowe heterozygotyczne niemowlę z pierwotnym niedoborem karnityny (ang. *primary carnitine deficiency*, PCD) zidentyfikowany przez NBS, co doprowadziło do rozpoznania PCD u bezobjawowej matki i heterozygotyczny status matki i dziadków. Dziadkowie, którzy zgłaszają pewne objawy sercowe, które pokrywają się z PCD które poprawiły się dzięki suplementacji L-karnityną. Niemowlę zostało zidentyfikowane przez NBS z niskim poziomem wolnej karnityny $2,5 \mu\text{mol} / \text{l}$. Identyfikacja niemowlęcia doprowadziła do pomiaru poziomu wolnej karnityny u matki, następnie sekwencjonowanie genu SLC22A5 i pomiar wychwytu transportu karnityny w fibroblasty skóry, identyfikujące matkę jako dotkniętą PCD. Poziom wolnej karnityny u dziadków ze strony matki (GP 1 i GP 2) również zostały zmierzone. Niemowlę i dziadkowie zostali sklasyfikowani jako heterozygoty. U wszystkich pacjentów rozpoczęto suplementację L-karnityną w celu normalizacji poziomu wolnej karnityny. Wyjściowy (po NBS) poziom karnityny u niemowlęcia wynosił $3 \mu\text{mol} / \text{l}$ (normalnie $25-55 \mu\text{mol} / \text{l}$ dla dzieci). Rozpoczęto suplementację L-karnityną w 5 dniu życia. Poziom karnityny podczas suplementacji $25 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dobę}$ wahał się od 24 do $52 \mu\text{mol} / \text{l}$. Początkowy poziom wolnej karnityny u matki wynosił $2 \mu\text{mol} / \text{l}$ (normalnie $27-49 \mu\text{mol} / \text{l}$ dla dorosłych). Matka, 35 lat w chwili porodu zaczęła stosować L-karnitynę $50 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$. W trakcie suplementacji poziomy wolnej karnityny wahały się od 2 do $11 \mu\text{mol} / \text{l}$. Poziomy wolnej karnityny u dziadków (GP 1 i GP 2) wynosiły odpowiednio 16 i $22 \mu\text{mol} / \text{l}$.

Poziomy wolnej karnityny u GP 1 i GP 2 po rozpoczęciu suplementacji L-karnityną (330 mg / 3 razy dziennie) wynosiły odpowiednio 36 i 32 μmol / l. Ocena kardiologiczna GP 1 składała się z prawidłowego ECHO i nieprawidłowego elektrokardiogramu (EKG), odnotowano występowanie bradykardii i arytmii zatokowej, które uległy normalizacji po 22 miesiącach suplementacji L-karnityną. GP 2 miał chroniczne zmęczenie, nadciśnienie, nieprawidłowy zapis EKG wykazujący bradykardię zatokową i blok prawej odnogi pęczka Hisa, poszerzenie korzenia aorty i podwyższone stężenie triglicerydów (TG) (250 mg / dl). Po sześciu miesiącach suplementacji L-karnityną odnotowano zmniejszenie zmęczenia, normalizację EKG i poszerzenie korzenia aorty nie postępowało; po 16 miesiącach TG były nadal podwyższone, ale znacząco obniżone (171 mg / dl).

Vielhaber 2004 opisuje 2 przypadki dorosłych pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny objawiającym się miopatią lipidową. 26-letnia kobieta (P1) została przyjęta do szpitala z 1,5- roczną historią proksymalnego bólu mięśni podczas ćwiczeń, natomiast przez ostatnie kilka miesięcy nawet w spoczynku. Nie była w stanie kontynuować podstawowych prac domowych, występowały trudności z wchodzeniem po schodach i podnoszeniem. Drugi pacjent, 29-letnia kobieta (P2), z podobną historią objawów klinicznych trwających 2 lata. Żaden z pacjentów nie miał historii hipoglikemii lub mioglobinurii, nie był poddawany leczeniu, ani nie był na specjalnej diecie. Badania neurologiczne były prawidłowe, nie wykryto osłabienia siły mięśni. Kinaza kreatynowa w surowicy (CK) była nieznacznie podwyższona (nie przekraczała 21 l/mol, wartości kontrolne <3,1 l/mol) u obu pacjentów. Natomiast badanie EMG ujawniło wzór miopatyczny, co skłoniło do wykonania biopsji mięśni u obu pacjentów. Doustne podanie L-karnityny (3 g dziennie w trzech dawkach podzielonych) rozwiązało objawy w ciągu kilku tygodni, wraz z normalizacją interferencji EMG.

Yilmaz 2015 opisuje 14-letnią obserwację chłopca, u którego w wieku 3 lat wystąpił ostry epizod letargu, senności, wymiotów, zaburzeń odżywiania i umiarkowana niewydolność oddechowa podczas zakażenia górnych dróg oddechowych. Badanie neurologiczne, w tym siła i refleksy mięśni, były prawidłowe. Nie było epizodów hipoketotycznych ani hipoglikemii. Nie wystąpiła ostra dekompensacja metaboliczna. Głównymi objawami były objawy niewydolności serca. Radiografia klatki piersiowej ujawniła kardiomegalię. Elektrokardiografia wykazała hipertrofię lewej komory. Echokardiogram wykazywał wyraźnie poszerzoną lewą komorę o obniżonej funkcji skurczowej. Osoczowe poziomy wolnej i całkowitej karnityny wynosiły <0,01 mg / dl (zakresy odniesienia wynosiły odpowiednio 0,45–0,95 i 0,40–0,85). Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi wykazał niski poziom wolnej karnityny (C0, marker pierwszorzędowy niedoboru karnityny), acetylokarnityny (C2), propionylokarnityny (C3), palmitoilokarnityny (C16). Wyniki te były charakterystyczne dla pierwotnego układowego niedoboru karnityny. Przeprowadzono analizę genu SLC22A5. Po potwierdzeniu diagnozy rozpoczęto suplementację L-karnityny (50–100 mg / kg / dzień, p.o.) plus digoksyna, leki moczopędne i środki rozszerzające naczynia. Leczenie karnityną przerywano kilkakrotnie z powodu wysokiego kosztu tego leczenia. Podczas 14-letniej obserwacji echokardiografię wykonywano co 3–6 miesięcy. Leczenie spowodowało znaczącą poprawę funkcji serca. W maju 2008 r., podczas gdy pacjent nie był w trakcie leczenia L-karnityną frakcja wyrzutowa lewej komory była znacząco zmniejszona po epizodzie ciężkiego zapalenia żołądka i jelit. Ponownie wdrożono suplementację karnityny w dawce 100 mg / kg / dobę. Uzyskano szybką poprawę funkcji serca.

Yoon 2012 opisuje przypadek koreańskiego niemowlęcia, zdiagnozowanego na podstawie badań przesiewowych noworodków. Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi wykazał niską zawartość wolnej karnityny (C0, marker pierwotnego niedoboru karnityny) i palmitoilokarnityny (C16). Oznaczone poziomy acylokarnityn metodą tandemowej spektrometrii mas wyniosły: poziom wolnej karnityny wynosił 5,56 μmol / l (zakres odniesienia, RR, 10,4 ~ 87,1 μmol / l) i palmitoilokarnityny 0,27 μmol / l (RR, 0,5 ~ 9,7 μmol / l). Diagnoza pierwotnego układowego niedoboru karnityny została potwierdzona analizą genu SLC22A5. Po potwierdzeniu diagnozy wdrożono suplementację L-karnityną. Poziom wolnej karnityny znormalizowano przy 66,6 μmol / l przez 4 tygodnie po leczeniu i przy 50,3 μmol / l przez 8 tygodni. Stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy

krwi były w normalnym zakresie. Echokardiogram nie wykazał powikłań. Szybka diagnoza i wdrożenia suplementacji karnityną zapewniły pacjentowi prawidłowy rozwój.

4.12. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

4.12.1. Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Alsayed 2016 opisuje charakterystykę kliniczną, biochemiczną i molekularną niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych u 51 pacjentów w Arabii Saudyjskiej. U 51 pacjentów potwierdzono VLCADD za pomocą testów biochemicznych. Wśród nich 48 przypadków potwierdzono również molekularnie. Przeważał ciężki fenotyp wczesnego początku. Wszyscy byli homozygotyczni dla mutacji p.S22X. Wiek wystąpienia objawów wahał się od pierwszego dnia życia do 3 miesięcy. Obserwowano nawracającą hipoglikemię, letarg, wymioty, biegunkę, zaburzenia oddechania, podwyższone enzymy wątrobowe i kinazę kreatynową oraz łagodną hepatomegalię u niektórych pacjentów. Przeżyło 32 pacjentów, którzy byli leczeni karnityną i modyfikacją diety z zastosowaniem diety o niskiej zawartości tłuszczu i węglowodanów i triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT). Zaobserwowano dodatnią korelację między zmniejszoną zgodnością postępowania pacjenta zgodnie z modyfikacjami diety i liczbą kryzysów metabolicznych. Zmniejszenie częstości występowania objawów ulegała poprawie wraz z wiekiem pacjenta. W tej chwili 30 pacjentów z 32 ma prawidłową czynność serca. Retrospektywna analiza wykazała, że żadne z nieleczonych rodzeństwa (54) z tej kohorty nie przeżyło.

Fatehi 2018 opisuje przypadek 38-letniego mężczyzny u którego obserwowano postępujące od dzieciństwa osłabienie siły mięśniowej kończyny dolnej, skutkujące niemożnością wchodzenia po schodach od 2 lat. Po wysiłku fizycznym opisywał epizody ciemnego moczu. Stężenie kinazy kreatynowej (CK) wynosiło 5400 IU / L, badania kardiologiczne były prawidłowe a elektromiografia wykazała miopatię w mięśniach górnej i dolnej kończyny. Ukierunkowane sekwencjonowanie nowej generacji ujawniło patogeny wariant zdefiniowany jako c.900G>A w eksonie 10 genu ACADVL, było odpowiedzialne za zmniejszoną wydajność dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Zastosowano L-karnitynę 2 gramy dziennie, koenzym Q10 300 mg dziennie i 300 mg ryboflawiny dziennie z korzystną odpowiedzią; po miesiącu pacjent był w stanie wchodzić po schodach bez pomocy.

Doi 2000 opisuje przypadek japońskiego chłopca, u którego zdiagnozowano niedobór dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w wieku 6 lat. Wcześniej był kilkakrotnie hospitalizowany (w wieku 13 miesięcy, 4 lat i 9 miesięcy i 5 lat i 10 miesięcy), z powodu letargu i wymiotów. Badania laboratoryjne przedstawiały podwyższony poziom kinazy kreatynowej i transaminaz. W wieku 6 lat i 10 miesięcy został ponownie przyjęty do szpitala z wysoką gorączką, wymiotami i otępieniem, i następnie stał się ospały. Miał łagodne powiększenie wątroby; biopsja wykazała stłuszczenie wątroby. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom AST w surowicy 83 IU / l, poziom ALT wynoszący 58 IU / l i poziom CK 1388 IU / l przy poziomie CK-MB 10,2%. Ketonurii nie wykryto. Echokardiografia wykazała rozszerzoną lewą komorę i słabą kurczliwość lewej komory, z frakcją wyrzutową 40%. Poziomy wolnej karnityny i acylokarnityny w osoczu analizowano w test z wykorzystaniem spektrometrii mas. Aktywność enzymatyczną badano w fibroblastach skóry. Poziomy wolnej karnityny i acylokarnityny w osoczu były zmniejszone. Wykryto acylokarnitynę C 14: 1. Aktywność dehydrogenazy acylo-CoA mierzona w fibroblastach pacjenta z wykorzystaniem kwasów tłuszczowych o długości łańcucha C16, wyniosła 13,0% wartości kontrolnej. Po ustaleniu diagnozy niedoboru

VLCAD, pacjent był leczony lekami moczopędnymi z powodu niewydolności serca i suplementami diety L-karnityny (45 mg / kg dziennie). Miesiąc później, po zajęciach szkolnych, cierpiał na osłabienie mięśni, bóle mięśni stopy i letarg. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom AST w surowicy 570 IU / l, poziom ALT 230 IU / l i CK poziom 16 430 IU / l przy poziomie CK-MB 35,4%. Poziom glukozy był niski - 47 mg / dl. Ketonurii nie wykryto. Jego stan poprawił się wkrótce po podaniu dożylnego wlewu glukoza. Wdrożono suplementację średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Z 1,5 g / kg dziennie MCT i 45 mg / kg dziennie L-karnityny, stan kliniczny pacjenta poprawił się; wykazano prawidłowy poziom transaminaz i nieznacznie podwyższoną CK. Po zwiększeniu MCT do 3 g / kg na dzień, pacjent nie wykazywał letargu, poziomy transaminaz i kinazy kreatynowej były prawidłowe (AST 24 IU / l, ALT 50 IU / l, CK 132 IU / l), nawet po wysiłku fizycznym. Stłuszczenie wątroby ustąpiło, co zostało potwierdzone badaniem CT jamy brzusznej.

Mohamed 2010 przedstawia wyniki retrospektywnej analizy pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych leczonych w latach 2000-2018 w Riyadh, w Arabii Saudyjskiej. Łącznie uwzględniono 13 dzieci, 7 płci męskiej. Średni wiek wynosił 4,5 roku (0,2-18). Jeden pacjent został zdiagnozowany przed porodem, 4 po urodzeniu przez badanie przesiewowe noworodków, 8 na podstawie prezentowanych objawów klinicznych z hipoglikemią (2), kardiomiopatią (1) i 2 z letargiem i wymiotami. Wskaźnik acylokarnityn C14:1 był wysoki, a analiza kwasów organicznych w moczu wykazała kwasicę dikarboksylową u wszystkich pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali suplementację triglicerydów o średniej długości łańcucha i L-karnitynę. Wszyscy pacjenci żyją i wykazują prawidłowy rozwój, z wyjątkiem jednego pacjenta z kardiomiopatią, który zmarł w wieku 2 miesięcy.

Touma 2001 opisuje przypadek pacjenta z ciężką prezentacją noworodkową i kardiomiopatią. Pacjent rozwinął tachypnoe po 32 godzinach życia. Analiza laboratoryjna wykazała zauważalną kwasicę i niski poziom glukozy we krwi (2,8 mmol / l), bardzo wysoki poziom mleczanów w surowicy (20,2 mmol / l). Analiza kwasów organicznych w moczu wykazała wysokie wydalanie niektórych nasyconych kwasów dikarboksylowych. Tomografia komputerowa brzucha ujawniła powiększoną wątrobę; echokardiografia wykazywała łagodne objawy przerostu dwukomorowego. Z powodu utrzymującej się kwasicy metabolicznej rozpoczęto podawanie wodorowęglanów, tiaminy 150 mg / dzień, biotyny 7,5 mg / dzień, L-karnityny 250 mg / dzień. Do schematu dodano koenzym Q 120 mg / dzień. Tandemowa spektrometria mas z elektrorozpyleniem (ESI-MSMS) suchych plam krwi na bibule filtracyjnej zidentyfikowała wysoki poziom długołańcuchowych acylokarnityn sugerujący niedobór VLCAD. W wieku 1,5 miesiąca wdrożono dietę o niskiej zawartości tłuszczu (1% tłuszczu w suchej masie) uzupełnioną węglowodanami, średniołańcuchowymi triglicerydowy (MCT) 1,5 g / kg / dzień, i L-karnityna 100 mg / kg / dzień. W wieku 1 roku powtórzone badanie echokardiograficzne nie wykazało nieprawidłowości. Mimo że pacjent miał pewne współistniejące zakażenia, w wieku 3 lat jest nadal wykazuje prawidłowy wzrost i rozwój bez nawrotów kwasicy metabolicznej.

Smelt 1998 prezentuje przypadek pacjenta z późną prezentacją niedoboru dehydrogenazy acyloCoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. 42-letnia kobieta przedstawiła 2-letnią historię ataków bólu i sztywności mięśni. Podczas ataków nogi były ciepłe, opuchnięte i niezwykle bolesne. Epizody występowały wieczorem, 4 do 8 godzin po wysiłku lub podczas infekcji górnych dróg oddechowych. Była zmuszona chodzić na palcach z powodu skurczy łydek. Od 2 lat stanowiło to przeszkodę w wykonywaniu codziennych czynności, natomiast od 25 roku życia unikała cięższego wysiłku fizycznego z powodu późniejszej sztywności mięśni. Podczas ataków prezentowała mioglobinurię i wysokie stężenie kinazy kreatynowej (do 7800 U / L, norma 5-35 U / L), aminotransferazy asparaginianowej (492 U / L, norma 2-15 U / L), a γ -glutamylotransferaza pozostała normalna. Badanie fizykalne, elektrokardiografia, radiografia klatki piersiowej i echokardiografia była prawidłowa. Poziomy kwasów organicznych w moczu były prawidłowe zarówno podczas, jak i między atakami. Nie wykryto obecności kwasów dikarboksylowych. Profil acylokarnityn wykonany metoda chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC / MS) był charakterystyczny dla niedoboru VLCAD. Zalecono dietę izokaloryczną 8800

kJ z 80 g całkowitego tłuszczu i 265 g węglowodanów, uzupełnioną o średniołańcuchowe trójglicerydy. Niski poziomy karnityny w osoczu normalizowano za pomocą 330 mg L-karnityny podawanej trzy razy dziennie. Pomimo diety i substytucji L-karnityny, nie zaobserwowano poprawy klinicznej.

Watanabe 2018 opisuje przypadek dwojga rodzeństwa z niedoborem dehydrogenazy acyloCoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, u których wystąpiła rabdomioliza po suplementacji L-karnityną. Przypadek 1 dotyczył 6-letniego chłopca z astmą oskrzelową i opóźnieniem rozwoju mowy. Doświadczył w sumie trzech epizodów hipoglikemii i drgawek podczas przeziębienia w wieku 3 lat. Profil acylokarnityn w suchych płamach krwi ujawnił podwyższone stężenie tetradecenoilokarnityny (C14: 1 7,42 μM). Analiza genu ACADVL ujawniła dwie mutacje, L243F i V547M. Dodatkowo oznaczona aktywność enzymu VLCAD w fibroblastach stanowiła 30% normy, co doprowadziło do ostatecznej diagnozy niedobór VLCAD. Suplementację L-karnityną rozpoczęto od dawki 600 mg / dobę (37,5 mg / kg / dobę), ponieważ pacjent przedstawił niskie stężenie wolnej karnityny (C0 7,45 μM , wartość odniesienia 20–60 μM) w wieku 3 lat i 6 miesięcy. Dawka została zwiększona do 900 mg / dzień dwa miesiące później. Miesiąc po rozpoczęciu suplementacji L-karnityny, pacjent przedstawiał częstsze nawracające epizody rabdomiolizy, zwłaszcza podczas chorób współistniejących lub ataków astmy. Doświadczył 11 epizodów rabdomiolizy i był hospitalizowany 10 razy podczas 15 miesięcy podawania L-karnityny. Stężenie wolnej karnityny było podwyższone (C0 44,3 μM) podczas leczenia L-karnityną, jednak stosunek C14: 1 nie zmniejszał się podczas epizodów rabdomiolizy. Suplementacja L-karnityną została przerwana, gdy pacjent miał 4 lata i 9 miesięcy. Podczas kolejnych 15 miesięcy rabdomioliza wystąpiła tylko raz podczas oostrego zapalenia oskrzeli pomimo braku konkretnych zmian w stylu życia.

Przypadek 2 dotyczył 8-letniego chłopca, starszego brata pacjenta 1. Nie został poddany badaniom przesiewowym jako noworodek. Wykazywał opóźnienie rozwoju, ale brak problemów z oddychaniem. Nie obserwowano anomalii w analizie acylokarnityn (C14: 1 0,28 μM) w 1. roku życia. Osiągnął rozwojowe kamienie milowe, wykazywał jednak cechy zachowań autystycznych. Kiedy miał 5 lat, zdiagnozowano u niego niedobór VLCAD w związku z analizą genetyczną jaką wykonywano u brata. Analiza genetyczna wykazała ten sam rodzaj mutacji. Ponieważ stężenie wolnej karnityny było bliskie dolnej granicy normy (C0 23,7 μM , wartość odniesienia 20–60 μM), rozpoczęto leczenie L-karnityną (900 mg / dzień; 45 mg / kg / dzień). Dwa miesiące później u pacjenta rozwinęła się rabdomioliza po raz pierwszy w życiu, kiedy przechodził przeziębienie. Suplementacja L-karnityną została wstrzymana, a pacjent nie doświadczył więcej epizodów rabdomiolizy, nawet podczas przebiegu grypy.

Costa 1998 opisuje przypadek 10-letniego pacjenta z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD), który został pierwotnie zdiagnozowany jako mający układowy niedobór karnityny. Badano zmiany stężeń acylokarnityn w osoczu, gdy pacjent był poddany 17-godzinnemu poszczeniu, obciążeniu trójglicerydami długołańcuchowym (LCT (1,5 g / kg) i po podaniu karnityny w postaci wlewu dożylnego (0,25 kmol / kg na minutę). Analizowano acylokarnityny osocza stosując ilościową metodę GC-CI-MS (chromatografia gazowa z jonizacją chemiczną sprzężona ze spektrometrią mas). Podczas postu nastąpił gwałtowny wzrost acylokarnityn o długim łańcuchu (C14 i wyższej). Długołańcuchowe acylokarnityny osiągnęły stężenie 28,6 kmol / L. Obciążenie LCT spowodowało umiarkowany wzrost, głównie estrów C18. Wlew karnityny, który doprowadził do powstania ponadnormalnego poziomu wolnej karnityny, dało tylko niewielki, ale ogólny wzrost długołańcuchowych acylokarnityn. Autorzy wnioskują zatem, że leczenie pacjentów z niedoborem VLCAD powinno być ukierunkowane przede wszystkim na unikanie wydłużonego postu. Ograniczenie zawartości tłuszczu w diecie powinno być drugorzędnym celem leczenia. Ten pacjent nie wykazywał objawów klinicznych poza dwoma epizodami podobnymi do zespołu Reya, gdy przerwana została suplementacja L-karnityną (stosowano dawkę 1g 3 x dziennie). Pozostaje punktem dyskusji czy tym epizodom można było zapobiec poprzez normalizację wolnej karnityny, która z drugiej strony prowadzi do nieznacznego wzrostu długołańcuchowych acylokarnityn. Obecnie uważamy, że unikanie długich okresów postu i ćwiczeń fizycznych wraz z uzupełnieniem diety o triglicerydy średniołańcuchowe, może być jedynym leczeniem z wyboru

u pacjentów z niedoborem VLCAD. Z drugiej strony pacjent bardzo dobrze znosił testy, kiedy był na terapii karnityną przez długi czas. Pytanie, czy pacjentów z VLCHD należy leczyć karnityną, analiza powyższego przypadku nadal pozostawia bez odpowiedzi.

4.13. Efektywność kliniczna L-karnityny w populacji pacjentów z uogólnionym deficytem odwodorowania

4.13.1. Opisy przypadków dotyczące zastosowania L-karnityny w populacji pacjentów z uogólnionym deficytem odwodorowania

Rosa 2012 przedstawia raport dotyczący 7-miesięcznego pacjenta, który od czwartego miesiąca życia wykazywał typowe cechy kliniczne MADD, ze słabością postępującą w kolejnych miesiącach. Badania biochemiczne wykazały obecność kwasicy metabolicznej i hipoglikemii, skorygowane za pomocą doustnego wodorowęglanu i glukozy. Poziomy AST w surowicy (251 U / L, wartości normalne <49), ALT (120 U / L, wartości normalne <40) i CK (382 U / L wartości normalne <171) były podwyższone, jak również wydalanie proliny, waliny, alaniny z moczem. Profil acylokarnityn analizowany metodą tandemowej spektrometrii mas wykazał podwyższone stężenia krótko, średnio i długołańcuchowych acylokarnityn, sugerując diagnozę MADD. Analogiczne wnioski dała analiza kwasów organicznych w moczu. Badanie histologiczne biopsji mięśnia wykazało spichrzanie lipidów. Przeprowadzono ocenę rozwoju psychomotorycznego w wieku około 8 miesięcy (przed rozpoczęciem leczenia ryboflawiną), przy użyciu Skali Oceny Mental Development Griffiths (GMDS-R, 0-2 lata). Zaobserwowano iloraz rozwojowy 42 odpowiadający wiekowi 3 miesięcy (wiek w momencie oceny 7 miesięcy i 23 dni). Po rozpoznaniu MADD potwierdzonym biochemicznie wdrożono ryboflawinę (100 mg / dzień) i ubichinon (50 mg / dzień), L-karnitynę (1 g/dzień). Po miesiącu leczenia dziecko zostało ponownie przebadane w wykorzystaniu skali GMDS-R. Iloraz rozwojowy wyniósł 100, co stanowi równoważny wynik dla wieku 8 miesięcy (rzeczywisty wiek 8 miesięcy i 23 dni) i poprawę profilu rozwojowego we wszystkich badanych obszarach. Odnotowano wyraźną poprawę osiowego i obwodowego napięcia mięśniowego. Pacjent powrócił do kontroli klinicznej po około pięciu miesiącach terapii karnityną (1 gram / dzień), ryboflawiną (100 mg /dzień) i ubichinonem (50 mg / dzień). Ocena w skali Griffiths (GMDS-R, 0-2 lata) wykazała trwałość nabytych umiejętności. Pacjent osiągnął iloraz rozwojowy 121, co jest równoważne dla wieku 17 miesięcy (rzeczywisty wiek 14 miesięcy) Ogólny profil rozwojowy był odpowiedni dla wieku.

Mandel 1988 opisuje przypadek niemowlęcia, u którego pierwsze objawy kliniczne: słaby odruch ssania, hipotonia, bradykardia wystąpiły w 36 godzinie życia. Badania laboratoryjne wykazały nieprawidłowy poziom glukozy we krwi, nieprawidłową gazometrię, zaburzona równowagę kwasowo-zasadową. EKG wykazało bradykardię zatokową z sporadycznie pomijanymi uderzeniami i naprzemienny częstoskurcz komorowy. Leczenie obejmowało płyny dożylnie, glukozę, wodorowęglan i antybiotyki ze stopniową poprawą wyników klinicznych. W wieku czterech miesięcy została hospitalizowana w związku z zakażeniem górnych dróg oddechowych. Zaobserwowano niepowodzenie w rozwoju, wymioty, letarg i powiększenie wątroby. Wykazano kwasicę metaboliczną, hipoglikemię i hiperamonemię przy przyjęciu i zastosowano płyny dożylnie, glukozę i wodorowęglan. Analiza kwasów organicznych w moczu ujawniła nieprawidłowości charakterystyczne dla kwasicy glutarowej typu II. Wdrożono dietę niskobiałkową (1,5 g/kg/dzień) i suplementację ryboflawiną (100 mg doustnie, dwa razy dziennie). Przez pierwszy rok życia wykazywała prawidłowy rozwój motoryczny i społeczny. Natomiast wzrost, waga i obwód głowy były proporcjonalnie mniejsze niż trzeci percentyl. Od piętnastego miesiąca życia wystąpiło kilka epizodów wymiotów i biegunki z następującym letargiem, hiperamonemią i kwasicą metaboliczną, które były rozwiązana w ciągu 24 do 48 godzin poprzez podanie dożylnie glukozy i wodorowęglanu. W wieku 30 miesięcy po takim zaostrzeniu zapadła w śpiączkę. Wątroba była 7 cm poniżej marginesu kostnego. Wykazała wyraźną hipotonię, wyolbrzymione odruchy głębokie ścięgna. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obejmowały glukozę we krwi 1,3 mmol / l, amoniak w osoczu 150 mol / l (normalny

12-35 mol / l), pH krwi 7,15, wodorowęglan surowicy 5,2 mmol / l, mocznik 7,4 mmol / l, AST 416-2000 IU / L i ALT 239-600 IU / L. Ponownie odpowiedziała dożylnie podane płyny, glukozę i wodorowęglan, jednak nie nastąpiła całkowita poprawa. Utrzymywały się hipotonia i wyraźna ataksja, enzymy wątrobowe pozostały podwyższone. Dopiero na tym etapie wystąpił wtórny niedobór karnityny. Mierzono stężenie wolnej karnityny w osoczu i stwierdzono, że jest niewykrywalna. Rozpoczęto doustną suplementację L-karnityną w dawce 100 mg/kg/dzień. Po czterech tygodniach leczenia karnityną, nieprawidłowe objawy neurologiczne zniknęły. Funkcje wątroby i wielkość wątroby powróciły do normy.

Macchione 2018 przedstawia przypadki dwóch pacjentów w wieku powyżej 70 lat z podejrzeniem miopatii zapalnej. Pierwszy pacjent, 72-letnia kobieta skarżyła się na utrzymującą się od 3 lat epizodyczną słabość mięśni i otrzymywała terapię sterydową bez korzyści. Drugi pacjent, 71-letni mężczyzna, objawiał od dwóch lat postępująca słabość nóg, trudności z podniesieniem rąk powyżej ramion i opuszczaniem głowy. Poziom kinazy kreatynowej był prawidłowy, EMG było miopatyczne. W przypadku obu pacjentów biopsja mięśni wykazała spichrzanie lipidów, a analiza acylokarnityn we krwi była zgodna z niedoborem wielu dehydrogenaz. Analiza DNA zidentyfikowała heterozygotyczną zmienność genu ETFDH u drugiego pacjenta. Stan obu pacjentów stopniowo poprawiał się po leczeniu ryboflawiną i L-karnityną. Późna prezentacja objawów (*lateonset*) MADD jest prawdopodobnie niedodiagnostowany, ale należy go rozważyć także u pacjentów w podeszłym wieku, aby uniknąć niepotrzebnych terapii.

Fontaine 1996 przedstawia przypadek pacjenta z łagodną postacią niedoboru wielu dehydrogenaz. Pacjent pozostawał bezobjawowy do 22 miesiąca życia, kiedy to nastąpił udar mózgu z porażeniem połowicznym i objawami piramidowymi, ataksją. Zaobserwowano dekomensację metaboliczną, padaczkę i opóźnienie psychomotoryczne. Padaczkę leczono walproinianem sodu (20 mg / kg na dobę), a następnie difenylohydantoina (6 mg / kg dziennie) i klonazepam (0,1 mg / kg na dobę). Odporność na leczenie przeciwdrgawkowe doprowadziła do hospitalizacji w wieku 3 lat. Ostra dekomensacja metaboliczna wystąpiła, gdy pacjent miał 5 lat. Objawiała się z sennością i ataksją. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obejmowały ciężką hipoglikemię i kwasicę metaboliczną. Całkowite wyleczenie zostało szybko zapewnione dzięki połączeniu dożylnego 30% roztworu glukozy i 1 mg glukagonu. Badania metaboliczne doprowadziły do rozpoznania łagodnego niedoboru wielu dehydrogenazy acylo-CoA. Suplementacja przez 2 lata zarówno L-karnityną jak i ryboflawina obejmuje, w wieku 9 lat, poprawę zachowania i ogólnego statusu pacjenta. Badanie neurorozwojowe dostarcza dowodów dla uzyskania wzmocnionej równowagi z udanymi próbami poruszania się na rowerze i wrotkach. Jednak opóźnienie w niektórych obszarach nadal pozostaje, zwłaszcza jeśli chodzi o zdolności językowe, choć dziecko zaczyna formułować zdania.

Creanza 2017 opisuje postępowanie medyczne i żywieniowe u 19-letniej ciężarnej kobiety, u której zdiagnozowano MADD w wieku 3 lat, w związku z wystąpieniem letargu i osłabieniem związanym z anoreksją. Analizy biochemiczne wykazały niezwykle przyrosty transaminaz, dehydrogenazy mlekowej i kinazy kreatynowej. Analiza chromatograficzna kwasów organicznych w moczu wykazały typową kwasowość dikarboksyłową. Profil acylokarnityn surowicy ujawnił podwyższony poziom acylokarnityn C6-C14. Diagnozę potwierdzono analizą molekularną. Od diagnozy pacjent był pod kontrolą szpitala Federico II w Neapolu. Był leczony dietą o ograniczonej zawartości tłuszczu i białka i suplementowany ryboflawiną, pirydoksyną i karnityną. Przez lata pacjent wymagał sporadycznych hospitalizacji z powodu dekomensacji metabolicznych, które ustępowały po dożylnym wlewie dekstrozy i nawodnieniu. W wieku 18 lat pacjent był hospitalizowany z powodu ciężkiego epizodu rhabdomyolizy (poziom kinazy kreatynowej w surowicy: 69960UI / L), które ustąpiło po dożylnym wlewie roztworu dekstrozy (początkowo 33%, następnie 10%), nawodnieniu i zwiększeniu doustnej suplementacji L-karnityną (100 mg / kg /dzień). W 8 tygodniu ciąży pacjent był w dobrym stanie klinicznym. Wyniki testów biochemicznych były normalne. Echokardiografia wykazała prawidłową czynność serca. Zalecono dietę normokaloryczną (1700 kcal), umiarkowane ograniczenie zawartości tłuszczu i białka i odpowiednie spożycie

węglowodanów (> 50% wszystkich kalorii). Dieta została podzielona na trzy główne posiłki i trzy przekąski, aby uniknąć przedłużającego się postu i zapobiegać ryzyku hipoglikemii. Ponadto zalecono zaopatrzenie w glukozę (25–50 g) co 2 godziny w przypadku dyskomfortu lub epizodycznych wymiotów. W drugim i trzecim trymestrze ciąży dodano suplementację białek w celu spełnienia zwiększonego zapotrzebowania na białko. Dawkowanie ryboflawiny, pirydoksyny i L-karnityny utrzymywano na stałym poziomie. Z początkiem trzeciego trymestru zwiększono dawkę L-karnityny do 4000 mg / dzień z powodu narastającego zmęczenia. W 22 i 36 tygodniu ciąży analizowano profil acylokarnityn w suchych płamach krwi na bibule filtracyjnej metodą chromatografii cieczowej sprzężonej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS-MS). Profil acylokarnityn we krwi ujawnił podwyższone poziomy acylokarnityn C6-C14, który pozostawał zasadniczo stabilny podczas ciąży. Analiza aminokwasów przeprowadzona w tym samym czasie pokazywała poziomy aminokwasów w obrębie lub nieco poniżej zakresu normy. Okresowe monitorowanie glikemii wykazało poziom glukozy w normalnym zakresie i bez wartości poniżej 70 mg / dL przez cały okres ciąży. Badanie ultrasonograficzne wykazało prawidłowy wzrost płodu. W 39 tygodniu ciąży pacjent przeszedł planowe cesarskie cięcie. Podczas porodu i w bezpośrednim okresie pooperacyjnym otrzymała dożylnie karnitynę (3000 mg / dobę) i roztwór izotoniczny (z 10% dekstrozą). U dziecka nie stwierdzono żadnych komplikacji. Dziecko było karmione piersią 2 miesiące, podczas których pacjent kontynuował leczenie / terapię żywieniową stosowaną podczas ciąży. Po zakończeniu karmienia powróciła do ograniczeń dietetycznych związanych z białkiem, L-karnityna została zredukowana do dawek sprzed ciąży, kontynuując ryboflawinę i pirydoksynę.

Ayala 2018 opisuje przypadek 1-miesięcznego dziecka hospitalizowanego z powodu żółtaczki trwającej od 2 dnia życia. Po badaniu fizykalnym pacjent wykazał uogólnioną żółtaczkę i nieprawidłowości twarzoczaszki (wysokie czoło, płaski most nosowy). Słyszano skurczowy szmer serca. Pozostałe badania były w normie. Podczas hospitalizacji prezentował wiele epizodów hipoglikemii i kwasicy metabolicznej. Podejrzewano schorzenie metaboliczne, dlatego przeprowadzono rozszerzone badanie przesiewowe noworodków, co dały wynik zgodny z kwasica glutarową typu II. Wdrożono dietę o wysokiej zawartości węglowodanów, ograniczonej zawartości tłuszczu i białka, kwas ursodesoksylowy (30mg/kg / dzień), ryboflawina, koenzym Q-10 i L-karnityna. Pacjent był stabilny od czasu wypisu.

Yamaguchi 1991 opisuje przypadek niemowlęcia zdiagnozowanego w okresie prenatalnym. W związku z obciążeniem rodzinnym (u pierwszego dziecka stwierdzono acydurię glutarową typu II), w 17 tygodniu ciąży przeprowadzono diagnostykę prenatalną za pomocą analizy immunoblot i znakowania amniocytów oraz, retrospektywnie, poprzez analizę stabilnych rozcieńczeń izotopowych sześciu metabolitów w płynie owodniowym. W okresie poporodowym nie odnotowano wyraźnych objawów klinicznych; jednakże nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takich jak GOT 157 IU / L (normalne, <40), LDH 2014 IU / L (normalne, <550), CPK > 3000 IU / L (normalne, <180) stwierdzono już pierwszego dnia życia. Dziecko było natychmiast leczone dożylnymi wlewami 7,5% glukozy. To leczenie kontynuowano do 9 dni po urodzeniu. Dołączono doustną suplementację 10 mg /kg/ dzień ryboflawinę i 30 mg / kg / dzień L-karnityny. Nieprawidłowości w testach laboratoryjnych unormowały się po 15 dniach (GOT 34, LDH 695 i CPK 153). Rozwój fizyczny i psychomotoryczny przebiegał prawidłowo. Umiał kontrolować ruchy głowy w wieku 3 miesięcy, raczkować w wieku 5 miesięcy i siedzieć samodzielnie w wieku 6 miesięcy.

Donis 2015 opisał przypadek 35-letniego mężczyzny, prezentującego postępującą miopatię, przewlekły ból kończyn dolnych i utratę masy ciała. Podczas ostrego epizodu pojawiła się hipoglikemia, rabdomioliza, i niewydolność oddechowa. Analiza kwasów organicznych w moczu wykazała kwas metylobursztynowy, natomiast profil acylokarnityn był zbieżny z MADD. Analizy molekularne zidentyfikowały dwie mutacje ETFDH (p.P27S / P534L). Zastosowano L-karnitynę (3 g / dzień), ryboflawinę (150 mg / dzień), dietę niskotłuszczową i wysokokaloryczną, i prezentuje z normalną siłą mięśniową. Nie powtarzają się epizody dekompenacyjne.

Pietrini 2014 przedstawia przypadek 69-letniego mężczyzny skarżącego się na postępujące osłabienie mięśniowe kończyn, związane z bólem mięśni i podwyższonym poziomem kinazy kreatynowej (1751 U / L). Wyniki histologiczne i biochemiczne silnie sugerowały deficyt utleniania kwasów tłuszczowych. Biopsja mięśni wykazała miopatię i spichrzanie lipidów. Analiza kwasu moczowego wykazała wyraźny wzrost wydalania kwasów 2-hydroksyglutarowego i etylmalonowego, a profil acylokarnityn wykazał znaczny wzrost estrów karnitynowy o długim i średnim łańcuchu. Doustna suplementacja L-karnityną i ryboflawiną znacznie poprawiła obraz kliniczny.

Dobre wyniki leczenia daje jednoczesna suplementacja ryboflawiny i L-karnityny u pacjentów z postacią odpowiadającą na ryboflawinę (ang. *riboflavin response MADD*, RR-MADD).

Zhuo 2015 opisuje przypadek dziewięcioletniej dziewczynki hospitalizowanej z powodu osłabienia mięśni z okresowymi wymiotami. Miesiąc przed przyjęciem, doświadczyła osłabienia mięśni kończyn dolnych. Miała trudności z chodzeniem na duże odległości i wchodzeniem po schodach, stopniowo miała trudności ze wstawaniem. Ogólne badania fizykalne ujawniły hepatosplenomegalię. Badania neurologiczne, umiarkowane osłabienie proksymalne mięśni kończyn (stopień 3/5 dla mięśni proksymalnych). Wyniki badań były następujące: aminotransferaza alaninowa 964 U / l (norma b 40 U / l), aminotransferaza asparaginianowa 7500 U / l (norma 40 U / l) i kinaza kreatynowa 15,587 U / l (norma b 173 U / l). Poziom wolnej karnityny w osoczu wynosił 9 μ mol / l (norma 10–60 μ mol / l). Elektromiografia mięśni proksymalnych wykazała miopatię. Obrazowanie rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) nie ujawniło nieprawidłowości. Analiza kwasów organicznych w moczu wykazała podwyższony poziom malonianu etylu, glutaran, kwas 2-hydroksyglutarowy (2-HG), kwas adypinowy. Profil acylokarnityn wykazał podwyższone acylokarnityny (C4 – C18: 1), oba zgodne z diagnozą MADD. Po diagnozie rozpoczęto dietę wysokokaloryczną i o obniżonej zawartości tłuszczu razem z doustną suplementacją ryboflawiny (100 mg / dzień) i L-karnityny (50 mg / kg / dzień). Po 1 miesiącu stan pacjenta znacznie się poprawił. Zniknęła słabość mięśniowa, poziomy kreatyny znacznie spadły. Po 3 miesiącach poziom kreatyny wrócił do normy, wątroba i śledziona powróciły do normalnego rozmiaru.

Angelini 2014 opisuje serie 5 przypadków, u których zdiagnozowano niedobór wielu dehydrogenaz. Wszyscy wykazywali osłabienie siły mięśniowej kończyn, bóle mięśniowe, mieli trudności z poruszaniem się. Poziom kinazy kreatynowej był podwyższony. Elektromiografia wykazała miopatię. Profil acylokarnityn w osoczu wykazał podwyższone wskaźniki acylokarnityn wskazujące na niedobór dehydrogenaz acylo-CoA, analiza kwasów organicznych w moczu wykazała wysoki poziom kwasu glutarowego. U 4 z 5 pacjentów zastosowano łączną suplementację ryboflawiny i L-karnityny (u 2 z nich ryboflawina 200 mg/dzień, L-karnityna 4g/dzień) i uzyskano bardzo dobry efekt terapeutyczny. Osłabienie siły mięśniowej zostało zniwelowane. Pacjenci mogli wykonywać codzienne czynności i wrócić do aktywności zawodowej.

Ishii 2012 przedstawia przypadek dziewczynki w wieku 13 lat i 4 miesięcy, która była hospitalizowana z powodu ogólnego zmęczenia i depresji. Szybkie męczenie towarzyszyło jej od czasu przedszkola. Pięć miesięcy przed przyjęciem (wiek 12 lat i 11 miesięcy) doświadczyła sporadycznych nudności, wymiotów i anoreksji. Została zbadana w lokalnym szpitalu i podejrzewano depresję. Podawano selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, ale okazały się nieskuteczne. Miesiąc później doświadczyła trudności ze wstawaniem, wchodzeniem po schodach i podnoszeniem szyi w pozycji leżącej; jej poziom zmęczenia wzrósł. Trzy miesiące wcześniej przestała chodzić do szkoły z powodu nudności rano i miała trudności z chodzeniem na długie dystanse. Straciła 4 kg masy ciała podczas 4 miesięcy przed przyjęciem. W badaniu neurologicznym obserwowano łagodne proksymalne osłabienie mięśni i uogólnioną hipotonię mięśni. Wyniki badań biochemicznych wykazały nieznacznie podwyższony poziom kinazy kreatynowej w surowicy (250 IU / L; normalny <163). Poziomy karnityny w surowicy były obniżone: całkowita karnityna, 35,5 μ mol / l (normalny zakres 45–91 μ mol / l) i wolna karnityna, 18,1 μ mol / l (normalny zakres 36–74 μ mol / l). Analiza kwasów organicznych metodą chromatografii gazowej /

tandemowej spektrometrii mas (GS-MS/MS) wykazały wzrost glutaranu, 2OH-glutaranu, etylo-malonianu, izobutyloglicyny, izowaleryglicyny i heksanoilglicyny w moczu i niewielki wzrost glutarylokarnityny w surowicy. Podejrzewając MADD, zsekwencjonowano ETFA, ETFB, i geny ETFDH. Rozpoczęto dietę wysokokaloryczną i o obniżonej zawartości tłuszczu wraz z doustną suplementacją ryboflawiny (100 mg / dzień) i L-karnityna (50 mg / kg / dzień). W ciągu 1 miesiąca, objawy kliniczne pacjenta znacznie się poprawiły. Jej wyraz twarzy stał się żywy, słabość mięśni całkowicie zniknęła. Nie zaobserwowano nawracających epizodów ogólnego zmęczenia, nudności, stanów depresyjnych lub osłabienia mięśni przez ponad 2 lata.

Izumi 2011 opisuje przypadek 56-letniego mężczyzny, u którego zmęczenie i słabość mięśni szyi i kończyn dolnych występowały od 46 roku życia. Pierwsze badanie fizykalne ujawniło łagodne osłabienie mięśni szyi, tułowia i kończyn. Tomografia komputerowa wykazała uderzającą atrofię mięśni uda. Kinaza kreatynowa, mleczany i pirogronian w surowicy były podwyższone odpowiednio do 517 IU / L, 16,9 mg / dL, 44,0 mg / dL. W wieku 48 lat po raz pierwszy doświadczył rabdomiolizy po epizodzie ostrej niewydolności nerek i kwasicy mleczanowej po zapaleniu żołądka i jelit. Takie epizody wystąpiły 5 razy podczas następnych 7 lat i zwykle były wywoływane przez ćwiczenia fizyczne, post, nieregularną dietę lub infekcję. Jednak czynność nerek, kwasica metaboliczna i poziom kinazy kreatynowej w surowicy był znormalizowany po krótkotrwałej dializie. Od 55 roku życia obserwowano utrzymujący się wysoki poziom kinazy kreatynowej (powyżej 500 IU / L) wraz z osłabieniem mięśni szyi i kończyn. W wieku 56 lat był hospitalizowany z powodu trudności w oddychaniu i ciężkiego osłabienia mięśni po poście przez cały dzień. Przy przyjęciu pacjent ujawnił, że trudności w ciężkich ćwiczeniach aerobowych trwają od okresu dojrzewania. Badanie neurologiczne wykazało dyzartrię, słabość i ból mięśni. Rutynowe analizy biochemiczne wykazały niezwykle przyrosty kinazy kreatynowej, które wzrosły z 907 IU / L do maksimum 5,955 IU / L jeden dzień po przyjęciu, mioglobina przy 4138 ng / ml i aldoraza przy 8,6 IU / L z towarzyszącą kwasicą mleczanową, hipoglikemią i zaburzeniami czynności nerek. Powyższe nieprawidłowości zostały zniwelowane po krótkotrwałej dializie. Dodatkowe analizy biochemiczne wykazały zmniejszony poziom wolnej karnityny w surowicy (16,0 μ mol / L, norma: 36-74) i podwyższony poziom acyloowanej karnityny (59,2 μ mol / L, norma: 6-23), który był zgodny z MADD. Zwiększony poziom glutaranu i 2-OH-glutaranu w wykazany analizą kwasów organicznych w moczu również potwierdził diagnozę. Przeprowadzono analizę genetyczną i zidentyfikowano heterozygotyczne mutacje genów ETFDH. Po ostatecznej diagnozie MADD rozpoczęliśmy terapię ryboflawiną (100 mg / dzień) i L-karnityną (50 mg / kg / dobę) wraz z dietą niskotłuszczową (tłuszcz: 670 mg / kg / dzień, całkowita ilość kalorii: 26 kcal / kg / dzień). Jego osłabienie mięśni i zmęczenie stopniowo poprawiało się w ciągu 3 tygodni z jednoczesną normalizacją acylokarnityny w surowicy i kwasów organicznych w moczu. Po rozpoczęciu suplementacji pacjent wrócił do normalnej codziennej aktywności. Jego poziom kinazy kreatynowej w surowicy pozostawał w normalnym zakresie i nie wystąpił nawrót rabdomiolizy przez 6 miesięcy.

Liang 2004 opisuje przypadek 22-letniej kobiety, doświadczyła nietolerancji wysiłku podczas biegania i wchodzenia po schodach od wczesnego dzieciństwa. Od 11 roku życia przeżyła sześć epizodów nawracającego zapalenia trzustki. Zaobserwowano podwyższony poziom amylazy i lipazy w surowicy podczas każdego ataku. Zarówno USG jamy brzusznej, jak i tomografia wskazała na powiększenie trzustki. Po każdym epizodzie zapalenia trzustki następowało całkowite wyzdrowienie i powrót do normalnej kondycji. Z wyjątkiem nawracającego zapalenia trzustki i nietolerancji wysiłku, rozwój psychomotoryczny był prawidłowy do sierpnia 2000 r, kiedy zaczęła doświadczać utraty masy ciała (8 kg / 6 miesięcy), postępującego ogólnego osłabienia mięśni, dysfagii, bóli mięśni i wysiłkowego przyspieszenia oddechu. Była hospitalizowana z zaleceniem dalszych obserwacji w lutym 2001 r. Badanie neurologiczne ujawniło uogólnione osłabienie mięśni z trudnością poruszania się, przetykania i kontrolowania głowy. Arefleksja występowała w czterech kończynach. Badania biochemiczne wykazały, że poziom kinazy kreatynowej w surowicy wynosił 589 IU / L (norma 269), poziom aminotransferazy asparaginianowej 425 IU / L (norma 35) i poziom aminotransferazy alaninowej 300 IU / L (norma 35). Poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego wynosił 4457 IU / l (norma 150-450), a cukier na czczo 91 mg / dL. Nie było widocznej kwasicy metabolicznej ani ketonurii. Elektromiografia przedstawiła zmiany miopatyczne. Po kolejnym

ostrym epizodzie uogólnionego osłabienia mięśni i niewydolności oddechowej obserwowano powiększenie wątroby. Badania biochemiczne wykazało poziom aminotransferazy asparaginianowej 1055 IU / L, aminotransferaze alaninową 922 IU / L, kinazę kreatynową 1509 IU / L, dehydrogenazę kwasu mlekowego 4157 IU / L i mleczany 2,2 mmol / dL (norma 2,0). Cukier na czczo wynosił 107 mg / dl. pH krwi wynosiło 7,487 i poziom wodorowęglanu wynosił 23,9 mEq / l. Nie wykryto ani ciał ketonowych ani hiperamonemii. Analiza kwasów organicznych w moczu podczas ostrego epizodu udokumentowała podwyższony poziom 2-hydroksylglutarynu, kwasu pirogronowego. Kwasy dikarboksyłowe w surowicy były również nieprawidłowo wysokie. Te wyniki laboratoryjne były zgodne z GA II. Poziom wolnej karnityny u pacjenta wynosił 1,98 mg / l (normalnie 4,3÷8,5); całkowity poziom karnityny wynosił 8,97 mg / L (normalnie 6,3÷11,6). W kwietniu 2001 r. wdrożono doustną suplementację ryboflawiną (120 mg / dobę) i L-karnityną (1 g / dzień), dietę niskotłuszczową, niskobiałkową i wysokowęglowodanową. Otrzymując leczenie, stan pacjenta poprawił się. Po 10 miesiącach jej masa ciała wzrosła 35 kg do 41 kg, a poziom karnityny powrócił do normalnych zakresów. 2,5 roku później nieprawidłowe wzrosty kwasu 2-hydroksylglutarynowego nadal pojawiały się w moczu, nie występowały natomiast epizody zapalenia trzustki i uogólnione osłabienie mięśni. Poziomy kinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginowej pozostawały w prawidłowych granicach. Otrzymuje ryboflawinę i L-karnitynę, jej stan jest monitorowany, codzienna aktywność jest normalna.

4.14. Wyniki dla pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Poniżej przedstawione zostały badania, w których analizowano więcej niż jedną jednostkę chorobową, w związku z czym potraktowano je łącznie i przedstawiono w odrębnym podrozdziale.

Przegląd systematyczny Cochrane Collaboration z 2012 roku (**Nasser 2012**), w którym wyszukiwano badania RCT odnoszące się do stosowania karnityny we wrodzonych błędach metabolizmu. Nie odnaleziono żadnych badań spełniających powyższe kryterium. Z uwagi na brak dowodów wysokiej jakości, klinicyści powinni opierać swoje decyzje na doświadczeniu klinicznym i w stosownych przypadkach, przy uwzględnieniu preferencji pacjenta. Brak odnalezienia dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności nie oznacza braku skuteczności karnityny i nie implikuje rekomendacji o niestosowaniu jej we wrodzonych błędach metabolizmu. Potwierdza jedynie brak dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo karnityny, a także brak danych dotyczących wymaganej dawki i częstotliwości dawkowania. Obecna praktyka stosowania karnityny powinna być nadal obserwowana i monitorowana, aż do momentu pojawienia się nowych dowodów o odpowiednim poziomie metodologicznym.

Walter 2003 stanowi wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 31 ośrodkach (Europie, Ameryce Północnej, Azji i Australii) dotyczącego stosowania L-karnityny przez lekarzy w leczeniu acydurii propionowej (PA), acydurii metylomalonowej (MMA) oraz niedoboru dehydrogenazy acylokoenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD). L-karnityna była stosowana rutynowo przez 94% respondentów w PA i MMA, ale tylko w 36% niedoborze MCAD. Stosowana dawka L-karnityny wahała się od 25 do 300 mg / kg dziennie; niekiedy stosowano zróżnicowane dawkowanie, na przykład, w celu utrzymania prawidłowego poziomu wolnej karnityny lub w zależności od ryzyka wystąpienia kryzysu metabolicznego.

Przeprowadzono również przegląd systematyczny i przedstawiono wyniki z odnalezionych publikacji dotyczących stosowania L-karnityny w leczeniu PA, MMA oraz IVA i MCADD.

Autorzy większości odnalezionych prac zalecali suplementację L-karnityną w PA i MMA, dokumentując poprawę biochemiczną lub kliniczną pacjentów, u których wdrożono powyższe postępowanie. Dla MCADD nie ustalono takiego konsensusu.

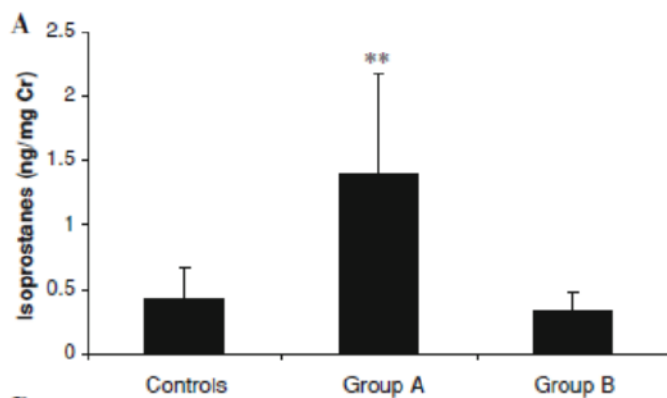
Prace cytowane w przeglądzie Walter 2003 były niskiej jakości (badania nieanalityczne, opisy przypadków, serie przypadków). Autorzy przeglądu podkreślają jednak, że brak dowodów nie jest tym samym, co brak efektywności. W przypadku, gdy mamy do czynienia z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu, wysoka jakość dowodów może być trudna lub wręcz niemożliwa do uzyskania.

W badaniu **Ribas 2011** ceniano parametry stresu oksydacyjnego, poziomy izoprostanu i di-tyrozyny w moczu pacjentów z acydurią propionową (PA) i metylomalonową (MMA) na etapie diagnozy i podczas leczenia L-karnityną i dietą o ograniczonej zawartości białka. Poziom izoprostanów w moczu jest wiarygodnym wskaźnikiem uszkodzeń oksydacyjnych lipidów, uszkodzenie oksydacyjne białka jest mierzone przez tworzenie dwutyrozyny. Pacjenci byli rekrutowani z Medical Genetic Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Pacjentów zdiagnozowano poprzez analizę kwasów organicznych w moczu za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GS/MS). Prezentacja kliniczna obejmowała głównie dysfunkcja neurologiczne, w tym encefalopatię, opóźniony rozwój neuropsychomotoryczny i drgawki, a także wymioty, odwodnienie i powiększenie wątroby. Leczenie polegało wprawdzeniu diety o ograniczonej zawartości białka, suplementację L-karnityną (100 mg / kg dziennie) i syntetyczną formułę aminokwasową. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 1,5 roku (zakres 6 miesięcy - 5,7 lat).

W próbkach moczu otrzymanych od siedmiu pacjentów w trakcie diagnozy (grupa A) – troje z PA i czworo z MMA (mediana wieku 0,92, zakres 12 dni - 3,4 lat) - i od ośmiu pacjentów z tymi zaburzeniami w trakcie leczenia (grupa B) – pięcioro z MMA i troje z PA (mediana wieku 5,25, zakres 11 miesięcy - 9,7 lat) oznaczano poziomy di-tyrozyny i izoprostanów, stężenie całkowitej i wolnej L-karnityny w moczu. Grupę kontrolną stanowiły próbki moczu pobrane od sześciu zdrowych dzieci dobranych pod względem wieku (średni wiek 3,96, zakres 2,4–5 lat).

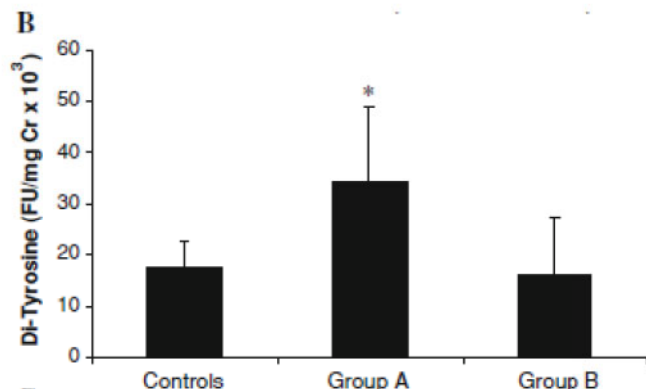
Poziomy izoprostanów i di-tyrozyny były znacznie podwyższone u nieleczonych (na etapie diagnozy) pacjentów z MMA i PA (grupa A) w porównaniu z leczonymi pacjentami (grupa B) i kontrolą (odpowiednio Rysunek 11 i Rysunek 12). Ponadto pacjenci z MMA i PA poddani leczeniu (grupa B) przedstawiali poziomy izoprostanów i di-tyrozyny zbliżone do grupy kontrolnej i znacznie niższe niż te z grupy A. Pacjenci z wyższym poziomem izoprostanów i di-tyrozyny mieli znacznie niższe stężenie całkowitej i wolnej L-karnityny (Tabela 6).

Rysunek 11. Poziomy izoprostanów w moczu pacjentów z MMA i PA w grupie pacjentów na etapie diagnozy, leczonych i kontroli (Ribas 2011)



** p<0,01 w porównaniu do kontroli

Rysunek 12. Poziomy di-tyrozyny w moczu pacjentów z MMA i PA w grupie pacjentów na etapie diagnozy, leczonych i kontroli (Ribas 2011)



* p<0,05 w porównaniu do kontroli

Tabela 6. Stężenia całkowitej i wolnej L-karnityny u pacjentów z MMA i PA w zależności od poziomu w moczu izoprostanów i di-tyrozyny (Ribas 2011)

Grupa	Stężenie całkowitej L-karnityny (μM)	Stężenie wolnej L-karnityny (μM)
Izoprostany < 0.5 ng/mg Cr	135.73 ± 10.52	123.44 ± 10.42
Izoprostany 0.5–1.0 ng/mg Cr	54.56 ± 27.97 ^a	19.54 ± 22.00
Izoprostany > 1.0 ng/mg Cr	48.83 ± 30.97 ^a	9.66 ± 4.56 ^a
Di-tyrozyna < 20,000 FU/mg Cr	123.17 ± 20.24	106.88 ± 36.49
Di-tyrozyna > 20,000 FU/mg Cr	69.69 ± 49.62 ^b	37.94 ± 54.20 ^b

^a p< 0,01 w porównaniu z grupą izoprostanów s tężeniu 0,5 ng / mg Cr,

^b p<0.05 porównaniu z grupą di tyrozyny o stężeniu < 20 000 FU / mg Cr

Dane z powyższego badania wykazały, że suplementacja L-karnityną i dieta niskobiałkowa mogą zapobiegać utlenianiu białkowych reszt tyrozynowych. U pacjentów z MMA i PA z wyższym poziomem di tyrozyną wykazały również niższe stężenia całkowitej i wolnej L-karnityny; że leczenie L-karnityną było zaangażowane w ten efekt ochronny.

Narayanan 2012 to retrospektywne badanie, którego celem była ocena odpowiedzi na leczenie pacjentów z acyduriami organicznymi. Kryterium włączenia stanowiło podejrzenie wrodzonych chorób metabolicznych (w szczególności acydurii organicznej) u pacjentów w wieku ≤12 lat. Potwierdzenie diagnozy acydurii organicznej uzyskano u 458 pacjentów: 15 z MMA, 16 z PA, 1 z IVA. Wdrożono leczenie oparte na ograniczeniu białka w diecie, suplementacji L-karnityną (50-100 mg/kg/dzień). Dodatkowo podawano wodorowęglan sodu (w celu skorygowania kwasicy) i witaminy. Postępowanie było zindywidualizowane w zależności od zdiagnozowanej choroby oraz stanu pacjenta. Wczesna diagnoza oraz zastosowane terapie spowodowały znaczną poprawę objawów choroby u 20 pacjentów (44%), natomiast u 10 (22%) umiarkowaną poprawę.

Wichajarn 2017 to retrospektywne badanie z 5-letnim okresem obserwacji (2010-2014). Przedstawiono wyniki obserwacji klinicznej i parametrów laboratoryjnych dzieci z północno-wschodniej Tajlandii, u których zdiagnozowano klasyczne kwasice organiczne. Zidentyfikowano 5 pacjentów z IVA, 4 pacjentów z PA i 3

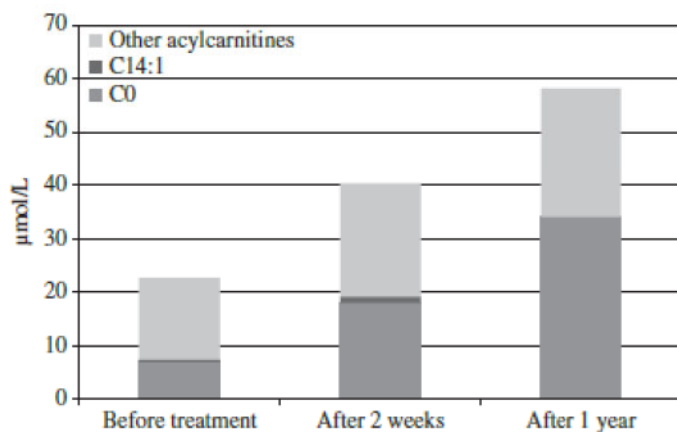
pacjentów z MMA. Dziesięciu pacjentów wystąpił wczesny początek choroby (*early onset*) (zakres od 2 do 13 dni), z czego 9 przypadków rozpoznano w okresie noworodkowym na podstawie objawów klinicznych: objawy zmienionej świadomości, zaburzenia odżywiania, zaburzenia oddychania, nieprzyjemny zapach i wstrząs. Pozostałych 2 pacjentów miało późny początek objawów (*late onset*) (2,6 i 9 miesięcy po urodzeniu). Diagnozę kwasicy organicznej potwierdzono u wszystkich 12 pacjentów poprzez analizę kwasów organicznych w moczu za pomocą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią masową (GC / MS). U wszystkich pacjentów stwierdzono lukę anionową, kwasice metaboliczna z podwyższonym poziomem wodorowęglanów (zakresie od 1,8 do 17,4 mEq / l; średnia 10,7 mEq / l). Hiperamonemię stwierdzono u 7 pacjentów z wczesnym początkiem (w zakresie 209-1 617 $\mu\text{mol} / \text{L}$ i średnia 742,3 $\mu\text{mol} / \text{L}$; normalny zakres 21-95 $\mu\text{mol} / \text{L}$) i u 2 pacjentów z późnym początkiem (103,1 i 194 $\mu\text{mol} / \text{L}$). Hipokalcemię stwierdzono u 6 pacjentów. Stwierdzono nieprawidłowości hematologiczne 10 pacjentów (83%), w tym niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość i pancytopenia. Kwasica mleczanowa i ketonurię stwierdzono u 5 pacjentów (42%).

Trzech pacjentów zmarło w okresie noworodkowym w momencie pierwszego epizodu dekompenacyjnego. Jeden pacjent z PA zmarł podczas czwartego kryzysu katabolicznego w wieku 3 miesięcy. Pozostałych 8 pacjentów, którzy przeżyli byli regularnie obserwowani. Byli leczeni poprzez ograniczenie aminokwasów prekursorowych w diecie oraz suplementację kofaktorów witamin i L-karnitynę. Dodatkowo, pacjenci z IVA otrzymywali glicynę, pacjenci z MMA metylokobalaminę. U czterech pacjentów z IVA kryzysy metaboliczne ustały po leczeniu. Pozostali pacjenci MMA i PA doświadczyli kilku epizodów katabolicznych wywołanych infekcjami. U jednego pacjenta z MMA wystąpił złuszcający rumień całego ciała i kończyn po nadmiernym ograniczeniu białka. Problem z uszkodzeniem skóry zostało całkowicie rozwiązane w ciągu 2 tygodni od korekty niedoborów aminokwasów. Czterech pacjentów (33%), wszyscy z IVA, osiągnęło prawidłowy rozwój.

Schwenk 1988 stanowi opis serii przypadków – 5 pacjentów z niedoborem karnityny (dwa przypadki idiopatyczne, dwa wtórne do niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, jeden wtórny do kwasicy izowalerianowej). Oceniano stężenie wolnej i całkowitej karnityny po 14-godzinnym poście przed i po suplementacji karnityną. Średnia dawka dobową wynosiła 80 +/- 7 mg/kg. Podczas suplementacji karnityną wzrosło stężenie całkowitej karnityny w osoczu (19 +/- 4 vs 45 +/- 6 nmol/ml), wolnej karnityny (11 +/- 3 vs 31 +/- 6 nmol/ml), jak również całkowita zawartość karnityny w krwinkach czerwonych (0.057 +/- 0.019 vs 0.130 +/- 0.019 nmol/mg hemoglobiny) ($p < 0.05$).

Mamedov 2015 przeprowadził ocenę poziomu karnityny całkowitej, wolnej karnityny oraz acylokarnityny u 1270 dzieci z opóźnieniem psychoruchowym, niską wagą i wzrostem. Do oznaczeń zastosowano tandemową spektrometrię mas (MS / MS). Jako biomateriał zastosowano suchą kroplę krwi. Bioarker niedoboru karnityny stanowił niski poziom wolnej karnityny w osoczu (<19 $\mu\text{mol} / \text{L}$). U 102 dzieci (8%) oznaczony poziom wolnej karnityny w osoczu był <19 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (norma 19–60 $\mu\text{mol} / \text{L}$). 19 dzieci (1,5% ogółu) z chorobami dziedzicznymi miało bardzo niski poziom wolnej karnityny w osoczu (od 2 do <10 $\mu\text{mol} / \text{L}$). 1 pacjent miał niedobór dehydrogenazy acylo Co-A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD), 1 pacjent miał niedobór dehydrogenazy acylo Co-A bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCHAD), 1 pierwotny systemowy niedobór karnityny (SPCD). Dla korekcji niedoboru karnityny stosowano 30% roztwór lewokarnityny do podawania doustnego. Dzieci z bardzo niskim poziomem wolnej karnityny w osoczu (2-10 $\mu\text{mol} / \text{L}$) otrzymywały dawki lewokarnityny w zakresie 50-100 mg/kg (max. 3 g na dzień). Terapia lewokarnityną przy defektach utleniania kwasów tłuszczowych dała obiecujące efekty. W 2-3 tygodnie po otrzymaniu lewokarnityny, poziom wolnej karnityny w osoczu znacznie wzrósł i stopniowo osiągał prawidłowy poziom (Rysunek 13). Z kompleksową terapią, w tym specjalną dietą i lewokarnityną, ogólny stan zdrowia dzieci poprawił się.

Rysunek 13. Dynamika zmian stężenia wolnej karnityny (C0), tetradecenoilokarnityny (C14:1) i innych acylokarnityn u dziecka z niedoborem VLCAD na początku badania, po 2 tygodniach suplementacji L-karnityną i po 1 roku kompleksowego leczenia (Mamedov 2015)



W pierwotnym układowym niedoborze karnityny (SPCD) odnotowano niezwykle pozytywną dynamikę zmian i poprawę stanu zdrowia dziecka. Stosowano dawkę lewokarnityny 100 mg / kg / dzień; dodatkowo stosowano lewokarnitynę domięśniowo - 5 ml (100 mg / ml) №10 raz na 3 miesiące. Po 2 latach rozwój fizyczny chłopca osiągnął prawidłowe parametry (zwiększył się jego wzrost o 19 cm), nie odnotowano przerostu mięśnia sercowego. Oceniane parametry dotyczące stężenia karnityny zwiększyły się znacznie, aczkolwiek nadal nie osiągnęły przedstawionych w publikacji najniższych granic normy (stężenia odpowiednio >19 µmol/l i ≥26 µmol/l); poziom wolnej karnityny w osoczu zwiększył się z 2,9 do 15,4 mmol / L (norma > 19 µmol / L), natomiast poziom całkowitej karnityny zwiększył się z 5,6 do 25,5 µmol / L (norma ≥ 26 µmol / L). Skuteczność leczenia lewokarnityną u dzieci z bardzo niskim poziomem wolnej karnityny różni się w zależności od schorzenia. Najwyższa skuteczność zaobserwowano w pierwotnym układowym niedoborze karnityny.

4.15. Bezpieczeństwo

W większości odnalezionych publikacji nie raportowano działań niepożądanych związanych z leczeniem L-karnityną. W badaniach, w których przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania L-karnityny główne negatywne skutki związane z leczeniem to wystąpienie hiperglicemii (Berry 1988), u niektórych pacjentów zaobserwowano zaburzenia czynności wątroby (Hoffmann 1996). Ponadto głównie wskazywano na przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe oraz przykry zapach ciała (Rasmussen 2014, Thomsen 2014).

W dostępnych publikacjach wskazywano, że odnotowane przypadki zgonów wynikały z licznych komplikacji. Brak jest informacji na ile stany te związane były z podawaniem L-karnityny, a na ile ze stanem ogólnym pacjenta i pozostałą (poza L-karnityną) stosowaną terapią.

L-karnityna nie powodowała istotnych działań niepożądanych, a jej stosowanie jest przez większość pacjentów dobrze tolerowane. Tym samym profil bezpieczeństwa terapii jest zadowalający.

5. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa interwencji wnioskowanej, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [77] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu L-Karnityna skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 12.07.2019. Informacje pochodzą w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

5.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [77] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [78] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>), Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>], Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

5.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ulotki, dopuszczonego do obrotu przez FDA, produktu leczniczego Carnitor (lewokarnityna)

Na stronie FDA odnaleziono ulotkę produktu leczniczego Carnitor (levocarnityna) [84]. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania przedstawiono poniżej.

Reakcje żołądkowo-jelitowe: podczas długotrwałego podawania doustnego L-lub D, L-karnityny zgłaszano różne łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe; obejmują one przemijające nudności i wymioty, skurcze brzucha

i biegunkę. Powyższych zdarzeń niepożądanych można uniknąć poprzez powolne spożywanie roztworu lub przez większe rozcieńczenie. Zmniejszenie dawki często zmniejsza lub eliminuje związany z lekiem zapach ciała pacjenta lub objawy żołądkowo-jelitowe. Tolerancję należy bardzo dokładnie monitorować w pierwszym tygodniu podawania i po każdym zwiększeniu dawki.

Reakcje mięśniowo-szkieletowe: Łagodna miastenia została opisana tylko u pacjentów z mocnicą otrzymujących D, L-karnitynę.

Reakcje neurologiczne: donoszono o wystąpieniu drgawek u pacjentów z wcześniejszą aktywnością napadową lub bez niej, otrzymujących lewokarnitynę w postaci doustnej lub dożyłnej. U pacjentów z wcześniejszą aktywnością napadów odnotowano wzrost częstości napadów i / lub nasilenia.

Reakcje nadwrażliwości: Wysypka, pokrzywka i obrzęk twarzy zgłaszano po podaniu doustnym Carnitor. Po doustnym podaniu produktu CARNITOR zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę i obrzęk twarzy. Po dożylnym podaniu lewokarnityny zgłaszano inne ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, obrzęk krtani i skurcz oskrzeli, głównie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie.

Interakcje: obserwowano wzrost INR w przypadku stosowania warfaryny. Zaleca się monitorowanie poziomów INR u pacjentów leczonych warfaryną po rozpoczęciu leczenia lewokarnityną lub po dostosowaniu dawki.

Testy mutagenności przeprowadzone na *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* i *Schizosaccharomyces pombe* wskazują, że lewokarnityna nie jest mutagenna. Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny potencjalnego działania rakotwórczego lewokarnityny.

Ciąża: badania na rozrodność przeprowadzono na szczurach i królikach w dawkach do 3,8 razy większych od dawki u ludzi na podstawie powierzchni i nie wykazały dowodów na zaburzenie płodności lub uszkodzenia płodu z powodu CARNITOR®. Nie ma jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Ponieważ badania reprodukcji zwierząt nie zawsze przewidują reakcję człowieka, lek ten należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to wyraźnie konieczne.

Matki karmiące: suplementacja lewokarnityny u matek karmiących nie została szczegółowo zbadana.

Bezpieczeństwo i skuteczność doustnego lewokarnityny nie były oceniane u pacjentów z niewydolnością nerek. Przewlekłe podawanie dużych dawek lewokarnityny doustnej u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie może spowodować nagromadzenie potencjalnie toksycznych metabolitów, trimetyloaminy (TMA) i N-tlenku trimetyloaminy (TMAO), ponieważ te metabolity są normalnie wydalane z moczem.

5.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie MHRA, EMA, WHO UMC i URPLW MiPB

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [77] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [78], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [80], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [79], MHRA (ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [81], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [82] oraz URPLW MiPB (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [83]. Zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa L-karnityny aktualne są na dzień 12.07.2019 r.

Na stronach EMA, MHRA oraz URPLW MiPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Na platformie WHO UMS opublikowano dane na temat zdarzeń niepożądanych związanych z zażywaniem preparatu Levocarnitine obejmujące ilość zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych latach oraz ich rodzaj [85].

5.5. Poszerzona ocena bezpieczeństwa w oparciu o dane z WHO UMC

Przy pomocy wyszukiwarki *VigiAccess* [85] odnaleziono zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych dla substancji: levokarnityna. Przedstawiono również liczbę zgłoszonych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych latach 1988-2019.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba pacjentów N
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	15
Zaburzenia serca	157
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	4
Zaburzenia ucha i błędnika	9
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	21
Zaburzenia żołądka i jelit	257
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	381
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25
Zaburzenia układu immunologicznego	44
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	31
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	44
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	66
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	45
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Zaburzenia układu nerwowego	243
Zaburzenia psychiczne	66
Zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych	20
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba pacjentów N
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	100
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	213
Procedury chirurgiczne i medyczne	10
Zaburzenia naczyniowe	55

6. WNIOSKI

6.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna, w populacji pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią (MCC), acydurią glutarową I (GA I), acydurią izowalerianową (IVA), acydurią metylomalonową (MMA), acydurią propionową (PA), deficytem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD), deficytem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHAD) i deficytem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCADD), deficytem mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP), deficytem translokazy karnityny (CACT), deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2), pierwotnym deficytem karnityny (CUD), uogólnionym deficytem odwodorowania (MADD).

Dla żadnego z powyższych wskazań nie odnaleziono dowodów najwyższej jakości; odnaleziono opisy przypadków, serie przypadków i jednoramienne badania bez randomizacji.

W leczeniu pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną. Uzyskane dane wskazują niejednoznacznie na skuteczność L-karnityny w normalizacji poziomu karnityny we krwi i w moczu. W niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu (Lehnert 1996, Rutledge 1995). Jednakże nie można wnioskować na tej podstawie o braku skuteczności, gdyż stan kliniczny leczonych pacjentów uległ znacznej poprawie podczas i po suplementacji L-karnityną.

Wnioski dotyczące postępowania w acydurii glutarowej typu I są następujące: wczesna diagnoza i leczenie m.in. z udziałem L-karnityny może zapobiec rozwojowi zaburzeń dystoniczno-dyskinetycznych związanych z acydurią glutarową, które stanowią najcięższe powikłanie choroby. Jakkolwiek nie u wszystkich pacjentów uzyskano poprawę kliniczną, może być to związane z opóźnionym wdrożeniem leczenia i bardzo zaawansowanym stanem pacjenta, kiedy to cofnięcie powikłań choroby staje się niemożliwe.

Analiza publikacji dotyczących stosowania L-karnityny w populacji pacjentów z kwasica izowalerianową wskazuje na skuteczność suplementacji L-karnityną w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu oraz stężenia karnityny w krwinkach czerwonych. Średnie wartości ocenianych parametrów nie zawsze osiągały granice wartości prawidłowych. Wykazano również, że wczesne rozpoczęcie terapii u chorych niemowląt bez powikłań umożliwia ich prawidłowy rozwój umysłowy. Nie wykazano różnicy w liczbie epizodów kwasicy ketonowej rocznie u pacjentów otrzymujących karnitynę, glicynę i dietę niskobiałkową w porównaniu do pacjentów otrzymujących tylko glicynę i terapię dietetyczną.

Efektywność kliniczną L-karnityny w populacji pacjentów z kwasica metylomalonową analizowano w oparciu o retrospektywną analizę 8 pacjentów z objawami neuropsychiatrycznymi. Po leczeniu przez 2–4 tygodnie złagodzeniu uległy objawy neuropsychiatryczne u 4 z 8 pacjentów. Odnotowano wzrost siły mięśniowej u pacjentów. W ciągu 1-3 lat obserwacji, prezentacje neuropsychiatryczne i motoryczne wszystkich pacjentów zostały złagodzone.

Analizie efektywności klinicznej L-karnityny w populacji pacjentów z kwasica propionową oparto o opis przypadku noworodka z obustronną nefromegalią i zmianami hiperchogennymi w nerkach, u którego wprowadzono dietę niskobiałkową oraz zastosowano suplementację L-karnityną (150 mg/kg/dzień) i biotyną (1 mg/kg/dzień). Badanie ultrasonograficzne przeprowadzone w 8. miesiącu życia wykazało regresję zaburzeń czynności nerek. Jednakże w związku z małą próbą kliniczną, ciężko wnioskować, czy analogiczne efekty otrzymanoby w całej populacji chorych.

Suplementacja L-karnityną w populacji chorych z niedoborem dehydrogenazy acylo Co-A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych pomaga chronić organizm pacjenta przed uszkodzeniami oksydacyjnymi (Derks 2014). Autorzy publikacji zalecają przeprowadzenie dalszych badań, które określą znaczenie kliniczne stresu

oksydacyjnego. Tolerancję wysiłku u pacjentów z niedoborem MCAD można poprawić krótkoterminowo poprzez suplementację L-karnityną (Lee 2005, Heidekoper 2006); jednak nie można wykluczyć, że pacjenci MCADD mogą także odnieść korzyści z suplementacji L-karnityną podczas ćwiczeń o umiarkowanej intensywności trwających dłużej niż 2 godziny (Heidekoper 2006). W analizowanym przypadku pojedynczego pacjenta (Treem 1989) terapia L-karnityną nie zapobiegła letargowi, wymiotom, hipoglikemii i nagromadzeniu wolnych kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na głodówkę, pomimo normalizacji poziomu karnityny w osoczu i wyraźnego wzrostu wydalania estrów karnityny z moczem.

W odnalezionych publikacjach dotyczących suplementacji L-karnityną w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny zastosowanie diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i karnitynę było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło wynik badania profilu acylokarnityn. 1 pacjent, u którego odnotowano poprawę zmarł w wyniku toczącego się procesu gorączkowego spowodowanego przez jednoczesne występowanie zapalenia płuc, miokardiopatii oraz stłuszczenia wątroby. Jeden pacjent z nasilonymi objawami choroby nie odpowiadał na leczenie i również zmarł w wyniku licznych komplikacji. 2 pacjentów wykazuje prawidłowy rozwój i nie występują u nich objawy kliniczne.

Odpowiedź na suplementację kreatyną i L-karnityną u pacjenta z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych obejmowała zniwelowanie bólu mięśni, poprawę i normalizację funkcję komórek (wzrost frakcji wyrzutowej z 23% do 36%).

Odpowiedź na suplementację L-karnityną dorosłego pacjenta obejmowała ustąpienie bólu mięśni, podwyższenie poziomu wolnej karnityny. Suplementacja L-karnityną w wysokiej dawce nie zapobiegła rabdomiolizie z kwasicą mleczanową występującą podczas wysiłku, podczas gdy niska dawka utrzymywała subnormalne stężenie wolnej karnityny i poprawiła tolerancję wysiłku. W przypadku niemowlęcia z ciężką postacią postępowanie oparte na podawaniu glukozy, diecie opartej na średniołańcuchowych trójglicerydach i suplementacji L-karnityną nie zapobiegło zaawansowanej niewydolności serca prowadzącej do zgonu.

Wdrożenie suplementacji L-karnityna u pacjentów z deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II spowodowało normalizację poziomu wolnej karnityny i stosunku acylowana / wolna karnityna we krwi (Fontaine 1998, Hori 2010), poprawę stanu klinicznego pacjenta, wielkość i funkcje wątroby i echokardiogram, przy istnieniu biochemicznych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (Elpeleg 1993).

Suplementacja L-karnityną u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny wskazuje na skuteczność w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu. Pozwala całkowicie wyeliminować objawy (kardiomiopatię, hepatopatię) i zapobiegać powikłaniom sercowym, ale także zwiększać zdolność utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych podczas wysiłku fizycznego i w innych sytuacjach z potrzebą zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych, takich jak wysiłek umysłowy, stres, zimno, dreszcze, gorączka i post. W publikacji Mamedov 2015 oceniano efekty terapii L-karnityną u dzieci z bardzo niskim poziomem wolnej karnityny. Terapia lewokarnityną w defektach utleniania kwasów tłuszczowych dała obiecujące efekty. W 2-3 tygodnie po otrzymaniu lewokarnityny, poziom wolnej karnityny w osoczu znacznie wzrósł i stopniowo osiągał prawidłowy poziom. Z kompleksową terapią, w tym specjalną dietą i lewokarnityną, ogólny stan zdrowia dzieci poprawił się. Najwyższą skuteczność leczenia zaobserwowano w pierwotnym układowym niedoborze karnityny.

Odpowiedź pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przejawiała się w poprawie siły mięśniowej (Fatehi 2018,) wielkości i funkcji wątroby, obniżenie poziomu kinazy kreatynowej (Doi 2000), ustąpienie epizodów kwasicy metabolicznej wraz z prawidłowym wzrostem i rozwojem (Touma 2001). Analizowane populacje z Arabii Saudyjskiej (Alsayed 2016, Mohamed 2010) wskazują na znaczne korzyści z suplementacji L-karnityną z populacji pacjentów z VLCHAD. Istnieją również doniesienia o braku skuteczności L-karnityny w tej populacji (Smelt 1998, Watanabe 2018), gdzie nie uzyskano poprawy klinicznej po wdrożeniu L-karnityny lub wręcz uzyskano ją po zaprzestaniu podawania L-karnityny.

W przypadku pacjentów z uogólnionym deficytem odwodorowania pacjenci wykazują szeroki wachlarz prezentacji klinicznych. Suplementacja L-karnityną w tej populacji spowodowała poprawę w zakresie rozwoju psychoruchowego u dzieci (*Rosa 2012, Yamaguchi 1991, Fontaine 1996*), ustąpienie nieprawidłowych objawów neurologicznych, powrót funkcji i wielkości wątroby do normy (*Mandel 1988*), wzrost siły mięśniowej i ustąpienie dolegliwości bólowych (*Macchione 2018, Pietrini 2014, Angelini 2014*), normalizację poziomu kinazy kreatynowej i brak nawrotów rabdomiolyzy (*Izumi 2011*). *Creanza 2017* opisał przypadek ciężarnej pacjentki z MCADD, u której postępowanie dietetyczne, suplementacja L-karnityną i ryboflawiną umożliwiły prawidłowy przebieg ciąży i urodzenie zdrowego dziecka.

Większość badań wskazywała na pozytywne efekty zastosowanego postępowania terapeutycznego, obejmującego suplementację L-karnityną we wpływie na normalizację poziomu karnityny we krwi, zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów z organizmu i poprawę stanu klinicznego pacjentów. Dla żadnej jednostki chorobowej nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji dowodów naukowych. Brak odnalezienia dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności nie oznacza braku skuteczności karnityny i nie implikuje rekomendacji o niestosowaniu jej we wrodzonych błędach metabolizmu. Potwierdza jedynie brak dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo karnityny, a także brak danych dotyczących wymaganej dawki i częstotliwości dawkowania. W przypadku, gdy mamy do czynienia z rzadkimi wrodzonymi wadami metabolizmu, wysoka jakość dowodów może być trudna lub wręcz niemożliwa do uzyskania.

6.2. Wnioski z poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna jest preparatem dobrze tolerowanym o dobrze zdefiniowanym profilu bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ulotce produktu leczniczego Carnitor® nie stwierdzono bardzo częstego oraz częstego występowania zdarzeń pożądaných. Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę i obrzęk twarzy, głównie u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. Do występujących zdarzeń niepożądanych należą biegunka, nudności i wymioty. Częstość występowania tych zdarzeń nie została określona. Łagodna miastenia została opisana tylko u kilku pacjentów. Donoszono o wystąpieniu drgawek u pacjentów z wcześniejszą aktywnością napadową lub bez niej.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPLW MiPB, EMA i MHRA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna. Ponadto, na platformie WHO UMS opublikowano dane na temat zdarzeń niepożądanych związanych z zażywaniem lewokarnityny. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia żołądka i jelit.

Podsumowując, terapię L-Karnityna można uznać za bezpieczną oraz bardzo dobrze tolerowaną.

7. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Dla żadnej z ocenianych jednostek chorobowych nie odnaleziono badań z najwyższych poziomów klasyfikacji;
- Niska wiarygodność odnalezionych prac uwzględnionych w analizie;
- W odnalezionych badaniach L-karnityna była stosowana w terapii w połączeniu z innymi preparatami, stąd trudno wnioskować, że uzyskane wyniki były spowodowane wyłącznie suplementacją L-karnityny;
- Dawkowanie L-karnityny było zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wieku, masy ciała, wskazania i stanu chorego;
- Brak informacji, czy podawana pacjentom L-karnityna była postacią czystą krystalicznie;
- W części publikacji brak informacji o długości leczenia L-karnityną.

8. DYSKUSJA

8.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej jak również poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. W celu odnalezienia badań trwających dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w których analizowano porównanie efektywności klinicznej stosowania kwasu kargluminowego we wnioskowanej populacji.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania L-karnityny w badanej populacji: Nasser 2012, w którym wyszukiwano badania RCT porównujące wyniki zdrowotne w populacji pacjentów stosujących L-karnitynę w leczeniu wrodzonych błędów metabolizmu z pacjentami stosującymi placebo i Walter 2003, w którym przedstawiono wyniki z odnalezionych publikacji dotyczące stosowania L-karnityny w leczeniu PA, MMA, IVA oraz MCADD.

Odnaleziono łącznie 10 prospektywnych i 3 retrospektywne badania, dotyczące zastosowania L-karnityny w analizowanych populacjach, 17 serii przypadków i 34 opisy przypadków.

Należy mieć na uwadze, iż w przypadku przeprowadzania analizy HTA dla wskazania dotyczącego choroby rzadkiej (ang. orphan disease) zakres danych dotyczących zarówno choroby, jak i ocenianej interwencji jest ograniczony.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA (ang. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency), oraz WHO UMC (ang. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre).

8.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [86, 87] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [88].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [88]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [86, 87].

W oparciu o dane pochodzące z Analizy Problemu Decyzyjnego obecnie brak jest alternatywnych technologii medycznych (alternatywą jest brak suplementacji L-karnityną) w przebiegu 3-metylokrotonylo-glicynurii, acydurii glutarowej I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficytach utleniania kwasów tłuszczowych: deficycie dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA średniołańcuchowych, długołańcuchowych i bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficycie mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, deficycie translokazy karnityny, deficycie transferazy karnityno-palmitynowej typu II, pierwotnym deficycie karnityny, uogólnionym deficycie odwodorowania.

8.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

W 2 z odnalezionych publikacji (*Nasser 2012, Mamedov 2015*) populacja włączona analizy była szersza niż ujęta w niniejszym opracowaniu. W publikacji *Nasser 2012* byli to pacjenci z wrodzonymi błędami metabolizmu, w publikacji *Mamedov 2015* dzieci z opóźnieniem psychoruchowym, niską wagą i wzrostem. Jednakże wnioski z opracowania *Nasser 2012* dotyczyły braku konieczności zmiany aktualnej praktyki klinicznej wobec braku dowodów o najwyższym stopniu wiarygodności, a analiza publikacji *Mamedov 2012* pozwoliła odnaleźć dane dla jednostek chorobowych ujętych w opracowaniu, co zostało uczynione.

Dla pozostałych publikacji populacja analizowana była zbieżna z ujętymi w niniejszym opracowaniu. Niektóre z publikacji (*Walter 2003, Ribas 2012, Narayan 2012, Wichajran 2017, Schwenk 1988*) analizowały kilka jednostek chorobowych w jednym dokumencie, w związku z czym zostały one ujęte w osobnym podrozdziale.

Dawkowanie L-karnityny było zróżnicowane i zmienne w czasie zależnie od wieku, masy ciała, wskazania i stanu chorego, co stanowi ograniczenie analizy.

Dobór pacjentów stosowany w przypadku leczenia w ramach Programu Lekowego jest ściśle kontrolowany poprzez określone kryteria włączenia/wykluczenia, które zwykle stanowią odzwierciedlenie kryteriów zastosowanych w ramach badań klinicznych dla danej interwencji. W większości publikacji włączonych do analizy efektywności klinicznej żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna autorzy podkreślali fakt diagnozy postawionej na podstawie wyników badań przeprowadzonych wiarygodnymi metodami. Pewną trudność w ocenie efektywności klinicznej w rzeczywistej praktyce stanowią niewielkie próby pacjentów w analizowanych publikacjach.

8.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna.

Do przeglądu włączono dostępne - zidentyfikowane dowody naukowe obejmowały prace o charakterze prospektywnym, retrospektywnym i opisowym. Ze względu na charakter odnalezionych prac nie było możliwości przeprowadzenia jakichkolwiek obliczeń statystycznych. Ze względu na brak grup kontrolnych nie było również możliwości przeprowadzenia ilościowego porównania. W związku z powyższym wnioski porównawcze mają wyłącznie charakter jakościowy (opisowy).

Podsumowując, mimo stosunkowo niskiej wiarygodności włączonych badań należy wziąć pod uwagę, iż problem zdrowotny, którego dotyczy analiza jest chorobą rzadką i przeprowadzenie dużych badań klinicznych, szczególnie w schemacie RCT, jest utrudnione lub często wręcz niemożliwe.

8.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne dotyczące zastosowania L-karnityny w badanej populacji: Nasser 2012, w którym wyszukiwano badania RCT porównujące wyniki zdrowotne w populacji pacjentów stosujących L-karnitynę w leczeniu wrodzonych błędów metabolizmu z pacjentami stosującymi placebo i Walter 2003, w którym przedstawiono wyniki z odnalezionych publikacji dotyczące stosowania L-karnityny w leczeniu PA, MMA, IVA oraz MCADD. Autorzy większości odnalezionych prac zalecali suplementację L-karnityną w PA i MMA, dokumentując poprawę biochemiczną lub kliniczną pacjentów, u których wdrożono powyższe postępowanie. Dla MCADD nie ustalono takiego konsensusu.

Autorzy przeglądu *Nasser 2012* nie odnaleźli żadnych badań spełniających powyższe kryterium. Zgodnie z wnioskami autorów, z uwagi na brak dowodów wysokiej jakości, klinicyści powinni opierać swoje decyzje na doświadczeniu klinicznym i, w stosownych przypadkach, przy uwzględnieniu preferencji danej osoby. Autorzy zaznaczają, iż nie oznacza to, że karnityna jest nieskuteczna lub nie powinna być stosowana w przypadku wrodzonego zaburzenia metabolizmu. Jednakże brak jest dowodów zarówno na skuteczność, jak i bezpieczeństwo karnityny, a także brak jest danych dotyczących wymaganej dawki i częstotliwości dawkowania. Obecna praktyka stosowania karnityny powinna być nadal obserwowana i monitorowana, aż do momentu pojawienia się nowych dowodów o odpowiednim poziomie metodologicznym.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1.Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dla ocenianej interwencji

9.1.1. Strategia wyszukiwania dla 3-metylokrotonyloglicynurii

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	Methylcrotonyl-Coa Carboxylase Deficiency	85
10.	3 Methylcrotonylglycinuria	37
11.	methylcrotonoyl-CoA carboxylase 1 deficiency	21
12.	3-Methylcrotonylglycinuria I	21
13.	Methylcrotonylglycinuria Type I	21
14.	MCCD Type 1	21
15.	MCC1 Deficiency	21
16.	3-Methylcrotonyl-Coa Carboxylase Deficiency	81
17.	3-Mcc Deficiency	31
18.	3-Methylcrotonyl-Coenzyme A Carboxylase Deficiency	30
19.	3-Methylcrotonylglycinuria	37
20.	Bmcc Deficiency	21

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
21.	Deficiency of Methylcrotonoyl-Coa Carboxylase	21
22.	3 Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	81
23.	3 alpha methylcrotonylglycinuria 1	21
24.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	111
25.	#8 AND #24	37

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	("methylcrotonylglycinuria")	0
8.	(methylcrotonylglycinuria)	0
9.	((Methylcrotonyl Coa Carboxylase Deficiency) OR (3 Methylcrotonylglycinuria) OR (methylcrotonyl CoA carboxylase 1 deficiency) OR (3 Methylcrotonylglycinuria I) OR (Methylcrotonylglycinuria Type I) OR (MCCD Type 1) OR (MCC1 Deficiency) OR (3 Methylcrotonyl Coa Carboxylase Deficiency) OR (3 Mcc Deficiency) OR (3 Methylcrotonyl Coenzyme A Carboxylase Deficiency) OR (3 Methylcrotonylglycinuria) OR (Bmcc Deficiency) OR (Deficiency of Methylcrotonyl Coa Carboxylase) OR (Mcc Deficiency) OR (3 Methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency) OR (3 alpha methylcrotonylglycinuria 1))	7
10.	#7 OR #8 OR #9	7
11.	#6 OR # 10	0

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'methylcrotonoyl coenzyme a carboxylase'/exp	327
8.	'methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency' OR '3 methylcrotonylglycinuria' OR 'methylcrotonoyl-coa carboxylase 1 deficiency' OR '3-methylcrotonylglycinuria i' OR 'methylcrotonylglycinuria type i' OR 'mccd type 1' OR 'mcc1 deficiency' OR '3-methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency' OR '3-mcc deficiency' OR '3-methylcrotonyl-coenzyme a carboxylase deficiency' OR '3-methylcrotonylglycinuria' OR 'bmcc deficiency' OR 'deficiency of 191 methylcrotonoyl-coa carboxylase' OR 'mcc deficiency' OR '3 methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency' OR '3 alpha methylcrotonylglycinuria 1'	191
9.	#7 OR #8	391
10.	#6 AND #9	111

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.2. Strategia wyszukiwania dla acydurii glutarowej typu I

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	""Glutaric Acidemia I"" [Supplementary Concept]"	128
10.	„(Glutaric acidemia 1) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency) OR (Glutaric Acidemia Type 1) OR (Glutaric Aciduria I) OR (Glutaric Acidemia Type I) OR (Glutaric aciduria 1)“	315
11.	#9 OR #10	315
12.	#8 AND # 11	72

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	("glutaric aciduria type 1")	3
8.	(glutaric aciduria type 1)	4
9.	((Glutaric acidemia 1) OR (Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency) OR (Glutaric Acidemia Type 1) OR (Glutaric Aciduria I) OR (Glutaric Acidemia Type I) OR (Glutaric aciduria 1))	6
10.	#7 OR #8 OR #9	6
11.	#6 AND #10	3

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'glutaric acidemia type 1'/exp	41
8.	'glutaric acidemia 1' OR 'glutaryl-coa dehydrogenase deficiency' OR 'glutaric acidemia type 1'/exp OR 'glutaric acidemia type 1' OR 'glutaric aciduria i' OR 'glutaric acidemia type i'/exp OR 'glutaric acidemia type i' OR 'glutaric aciduria 1'	322
9.	#7 OR #8	322
10.	#6 AND #9	87

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.3. Strategia wyszukiwania dla acydurii izowalerianowej

Tabela 13. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	""Acidemia, isovaleric"" [Supplementary Concept]"	38
10.	"(Isovaleric acidemia) OR (Isovaleryl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia)"	216
11.	#9 OR #10	216
12.	#8 AND #11	60

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	("isovaleric acidemia")	4
8.	(isovaleric acidemia)	4
9.	((Isovaleryl CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleryl CoA carboxylase deficiency) OR (Isovaleric Acid-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Isovaleric acid CoA dehydrogenase deficiency) OR (Isovaleric acidemia))	4
10.	#7 OR #8 OR #9	4
11.	#6 AND #10	3

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'isovaleric acidemia'/exp	165
8.	'isovaleryl-coa dehydrogenase deficiency' OR ('isovaleryl coa' AND ('dehydrogenase'/exp OR dehydrogenase) AND ('deficiency'/exp OR deficiency)) OR 'isovaleryl coa carboxylase deficiency' OR (isovaleryl AND ('coa'/exp OR coa) AND ('carboxylase'/exp OR carboxylase) AND ('deficiency'/exp OR deficiency)) OR 'isovaleric acid-coa dehydrogenase deficiency' OR (isovaleric AND 'acid coa' AND ('dehydrogenase'/exp OR dehydrogenase) AND ('deficiency'/exp OR deficiency)) OR 'isovaleric acid coa dehydrogenase deficiency' OR (isovaleric AND ('acid'/exp OR acid) AND ('coa'/exp OR coa) AND ('dehydrogenase'/exp OR dehydrogenase) AND ('deficiency'/exp OR deficiency)) OR 'isovaleric acidemia'/exp OR 'isovaleric acidemia' OR (isovaleric AND ('acidemia'/exp OR acidemia))	460
9.	#7 OR #8	460
10.	#6 AND #9	170

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.4. Strategia wyszukiwania dla acydurii metylomalonowej

Tabela 16. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]"	195
10.	"(methylmalonic acidemia) OR (Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria)"	1123
11.	#9 OR #10	1123
12.	#8 AND #11	115

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	("methylmalonic acidemia")	11
8.	(methylmalonic acidemia)	11
9.	((Isolated Methylmalonic Acidemia) OR (Acidemia, methylmalonic) OR (Methylmalonic Aciduria))	14
10.	#7 OR #8 OR #9	14
11.	#6 AND #10	3

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'methylmalonic acidemia'/exp	1052
8.	'methylmalonic acidemia'/exp OR 'methylmalonic acidemia' OR (methylmalonic AND ('acidemia'/exp OR acidemia)) OR 'isolated methylmalonic acidemia' OR (isolated AND methylmalonic AND ('acidemia'/exp OR acidemia)) OR 'acidemia, methylmalonic' OR (acidemia, AND methylmalonic) OR 'methylmalonic aciduria'/exp OR 'methylmalonic aciduria' OR (methylmalonic AND ('aciduria'/exp OR aciduria))	2,468
9.	#7 OR #8	2468
10.	#6 AND #9	486

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.5. Strategia wyszukiwania dla acydurii propionowej

Tabela 19. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Propionic Acidemia [Mesh]"	163
10.	"(Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicacidemia) OR (Propionicacidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR (Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionicaciduria) OR (Propionicacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias)"	1221
11.	#9 OR #10	1221
12.	#8 AND #11	111

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	3
8.	("propionic acidemia")	10
9.	(propionic acidemia)	10

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	"(Propionic Acidemia) OR (Acidemia, Propionic) OR (Acidemias, Propionic) OR (Propionic Acidemias) OR (Glycinemia, Ketotic) OR (Glycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Glycinemias) OR (Hyperglycinemia With Ketoacidosis And Leukopenia) OR (Ketotic Glycinemia) OR (PCC Deficiency) OR (Deficiencies, PCC) OR (Deficiency, PCC) OR (PCC Deficiencies) OR (Propionicacidemia) OR (Propionicacidemias) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiency) OR (Carboxylase Deficiencies, Propionyl-CoA) OR (Carboxylase Deficiency, Propionyl-CoA) OR (Deficiencies, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Deficiency, Propionyl-CoA Carboxylase) OR (Propionyl CoA Carboxylase Deficiency) OR (Propionyl-CoA Carboxylase Deficiencies) OR (Acidemia Propionic) OR (Acidemia Propionics) OR (Propionic, Acidemia) OR (Propionics, Acidemia) OR (Ketotic Hyperglycinemia) OR (Hyperglycinemia, Ketotic) OR (Hyperglycinemias, Ketotic) OR (Ketotic Hyperglycinemias) OR (Propionicaciduria) OR (Propionicacidurias) OR (Propionic Aciduria) OR (Aciduria, Propionic) OR (Acidurias, Propionic) OR (Propionic Acidurias)"	44
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	44
12.	#6 AND #11	4

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'propionic acidemia'/exp	1072
8.	propionic AND acidemia OR (acidemia, AND propionic) OR (acidemias, AND propionic) OR (propionic AND acidemias) OR (glycinemia, AND ketotic) OR (glycinemias, AND ketotic) OR (ketotic AND glycinemias) OR (hyperglycinemia AND with AND ketoacidosis AND leukopenia) OR (ketotic AND glycinemia) OR (pcc AND deficiency) OR (deficiencies, AND pcc) OR (deficiency, AND pcc) OR (pcc AND deficiencies) OR propionicacidemia OR propionicacidemias OR ('propionyl coa' AND carboxylase AND deficiency) OR (carboxylase AND	2,426

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	deficiencies, AND 'propionyl coa') OR (carboxylase AND deficiency, AND 'propionyl coa') OR (deficiencies, AND 'propionyl coa' AND carboxylase) OR (deficiency, AND 'propionyl coa' AND carboxylase) OR (propionyl AND coa AND carboxylase AND deficiency) OR ('propionyl coa' AND carboxylase AND deficiencies) OR (acidemia AND propionic) OR (acidemia AND propionics) OR (propionic, AND acidemia) OR (propionics, AND acidemia) OR (ketotic AND hyperglycinemia) OR (hyperglycinemia, AND ketotic) OR (hyperglycinemias, AND ketotic) OR (ketotic AND hyperglycinemias) OR propionicaciduria OR propionicacidurias OR (propionic AND aciduria) OR (aciduria, AND propionic) OR (acidurias, AND propionic) OR (propionic AND acidurias)	
9.	#7 OR #8	2426
10.	#6 AND #9	371

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.6. Strategia wyszukiwania dla deficytu translokazy karnityny

Tabela 22. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency" [Supplementary Concept]	8
10.	("Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency") OR ("CACT Deficiency") OR ("Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency")OR (CACT) OR ("Carnitine-Acylcarnitine Translocase")	344

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	#9 OR #10	344
12.	#8 AND #11	177

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	MeSH descriptor: [Carnitine Acyltransferases] explode all trees	19
8.	("Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency")	0
9.	(Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency)	2
10.	((Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency) OR (CACT Deficiency) OR (CACT) OR (Carnitine-Acylcarnitine Translocase))	87
11.	#7 OR #8 OR #9 OR #10	106
12.	#6 AND #11	23

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'carnitine acylcarnitine translocase deficiency'/exp	34
8.	'carnitine-acylcarnitine carrier deficiency' OR 'cact deficiency' OR 'carnitine acylcarnitine translocase deficiency'/exp OR 'carnitine acylcarnitine translocase deficiency' OR 'cact' OR 'carnitine-acylcarnitine translocase'	447
9.	#7 OR #8	447
10.	#6 AND #	248

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.7. Strategia wyszukiwania dla deficytu dehydrogenazy acylo Co-A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Tabela 25. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	LCHAD Deficiency	129
10.	Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency	50
11.	Long-Chain 3-OH Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	43
12.	3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase, Long Chain, Deficiency	43

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency	135
14.	Long-Chain 3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency	69
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	212
16.	#8 AND #15	49

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	"LCHAD deficiency"	3
8.	("Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency")	0
9.	("Long-Chain 3-OH Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency")	0
10.	("3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase, Long Chain, Deficiency")	0
11.	("Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency ")	1
12.	(Long-Chain 3-Hydroxy Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Long-Chain 3-OH Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase, Long Chain Deficiency) OR (Long-Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency) OR (Long-Chain 3-Hydroxyacyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency)	1
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	4
14.	#6 AND #13	1

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	lchad AND 'deficiency'/exp	3
8.	'lchad and deficiency'	0
9.	'long-chain 3-hydroxy acyl coa dehydrogenase deficiency'	17
10.	'long-chain 3-oh acyl-coa dehydrogenase deficiency'	1
11.	'3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase, long chain, deficiency'	0
12.	long-chain 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency'	126
13.	'long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme dehydrogenase deficiency'	84
14.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	206
15.	#6 AND #14	66

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.8. Strategia wyszukiwania dla niedoboru białka trójfunkcyjnego

Tabela 28. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	Trifunctional Protein Deficiency, Type 2	43
10.	Trifunctional Protein Deficiency, Type 1	43
11.	Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency	81
12.	TFP Deficiency	69
13.	Trifunctional Protein Deficiency	98
14.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	111
15.	#8 AND #14	29

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	("trifunctional protein deficiency")	3
8.	("trifunctional protein deficiency, type 1")	0
9.	("trifunctional protein deficiency, type 2")	0
10.	("Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency")	1
11.	("TFP deficiency")	4
12.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	7

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	#6 AND #12	3

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'trifunctional protein deficiency'/exp	20
8.	'trifunctional protein deficiency, type 1'	0
9.	'trifunctional protein deficiency, type 2'	1
10.	'mitochondrial trifunctional protein deficiency'	84
11.	'tfp deficiency'	38
12.	'trifunctional protein deficiency'	126
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	308
14.	#6 AND # 13	98

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.9. Strategia wyszukiwania dla niedoboru dehydrogenazy acylo CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Tabela 31. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency"	210
10.	"Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency"	220
11.	"Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency"	220
12.	"Vlcad-C"	210
13.	"Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of"	209
14.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	292
15.	#8 AND #14	100

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees	3
8.	("Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency")	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	("Vlcad-H")	0
10.	("Acadvl")	0
11.	("Acyl-Coa Dehydrogenase Very Long Chain Deficiency")	0
12.	("Very Long-Chain Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency")	2
13.	("Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency")	2
14.	("Vlcad-C")	0
15.	("Acyl-CoA Dehydrogenase, Very Long-Chain, Deficiency of")	0
16.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	9
17.	#6 AND #16	5

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'very long chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency'/exp	91
8.	'very long-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency'	238
9.	'pearson marrow-pancreas syndrome'	37
10.	'vlcadvl'	0
11.	'acadvl'	168
12.	'acadvl'	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
13.	'acyl-coa dehydrogenase very long chain deficiency'	1
14.	'very long-chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency'	113
15.	'very long-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency'	113
16.	'vlcad-c'	1
17.	'acyl-coa dehydrogenase, very long-chain, deficiencyof'	18
18.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	474
19.	#6 AND #18	180

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.10. Strategia wyszukiwania dla deficytu transferazy karnityno-palmitynowej typu II

Tabela 34. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Muscle form of carnitine palmitoyltransferase deficiency"	45
10.	"Cpt2 Deficiency"	68
11.	"Carnitine Palmitoyltransferase 2 Deficiency"	53
12.	"Cpt Ii Deficiency"	139
13.	"Carnitine Palmitoyltransferase Ii Deficiency"	136

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
14.	"Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2"	45
15.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	208
16.	#8 AND #15	204

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	MeSH descriptor: [Carnitine O-Palmitoyltransferase] explode all trees	17
8.	("Carnitine Palmitoyltransferase 2 deficiency")	0
9.	("Muscle form of carnitine palmitoyltransferase deficiency")	0
10.	("Cpt2 Deficiency")	1
11.	("Cpt Ii Deficiency")	5
12.	("Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2")	0
13.	("Carnitine Palmitoyltransferase Ii Deficiency")	6
14.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	23
15.	#6 AND #14	22

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'carnitine palmitoyltransferase deficiency'/exp	20
8.	'muscle form of carnitine palmitoyltransferase deficiency'	0
9.	'cpt2 deficiency'	58
10.	'carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency'	18
11.	'cpt ii deficiency'	158
12.	'carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2'	1
13.	'carnitine palmitoyltransferase ii deficiency'	264
14.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	378
15.	#6 AND #14	369

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.11. Strategia wyszukiwania dla uogólnionego deficytu odwodorowania

Tabela 37. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency" [Mesh]	130
10.	"Glutaric Acidemia Type II"	211
11.	"Glutaric Acidemia, Type 2"	149
12.	"Glutaric Aciduria II"	270
13.	"Glutaric Aciduria Type II"	262
14.	"Glutaric Aciduria, Type 2"	149
15.	"Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency"	334
16.	"Multiple Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency"	334
17.	"Multiple FAD Dehydrogenase Deficiency"	166
18.	"Electron Transfer Flavoprotein Deficiency"	245
19.	"Glutaric Aciduria Type 2"	167
20.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 Or #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	2532
21.	#8 AND #20	183

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	("multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiencies")	0
8.	("multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency")	0
9.	(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency)	1
10.	(Multiple FAD Dehydrogenase Deficiency)	0
11.	(Electron Transfer Flavoprotein Deficiency)	0
12.	(Glutaric Acidemia Type II)	1
13.	(Glutaric Acidemia,Type 2)	3
14.	(Glutaric Aciduria II)	0
15.	("glutaric aciduria type II")	0
16.	(Glutaric Aciduria type 2)	3
17.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	4
18.	#6 AND #17	3

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'multiple acyl coa dehydrogenase deficiency'/exp	532
8.	'glutaric acidemia type ii'	66
9.	'glutaric acidemia,type 2'	15

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	'glutaric aciduria ii'	10
11.	'glutaric aciduria type ii'	157
12.	'glutaric aciduria type 2'	41
13.	'glutaric aciduria, type 2'	41
14.	'multiple acyl-coa dehydrogenase deficiency'	603
15.	'multiple acyl coa dehydrogenase deficiency'	603
16.	'multiple fad dehydrogenase deficiency'	0
17.	'electron transfer flavoprotein deficiency'	4
18.	'glutaric aciduria type 2'	41
19.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	732
20.	#6 AND #19	285

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.12. Strategia wyszukiwania dla niedoboru dehydrogenazy acylo CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych

Tabela 40. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Medium chain acyl CoA dehydrogenase deficiency" [Supplementary Concept]"	76

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	"Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency"	399
11.	"Carnitine Deficiency Secondary To Medium-Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency"	399
12.	"MCAD Deficiency"	552
13.	"Medium Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency"	399
14.	"Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency"	447
15.	"ACADM Deficiency"	399
16.	"MCADH Deficiency"	400
17.	"Acyl-CoA dehydrogenase, medium chain, deficiency of"	399
18.	"Acyl-Coa Dehydrogenase, Medium-Chain, Deficiency of"	399
19.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 Or #15 OR #16 OR #17 OR #18	587
20.	#8 AND #19	170

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase] explode all trees	3
8.	(Medium-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency)	1
9.	(Carnitine Deficiency Secondary To Medium-Chain Acyl-Coa Dehydrogenase Deficiency)	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
10.	(MCAD Deficiency)	3
11.	(Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency)	7
12.	(ACADM Deficiency)	0
13.	(MCADH Deficiency)	0
14.	(Acyl-CoA dehydrogenase, medium chain, deficiency of)	1
15.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	11
16.	#6 AND #15	7

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'medium chain acyl coa dehydrogenase deficiency'/exp	16
8.	'medium-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency'	494
9.	'carnitine deficiency secondary to medium-chain acyl-coa dehydrogenase deficiency'	0
10.	'mcad deficiency'	377
11.	'medium chain acyl-coa dehydrogenase deficiency'	494
12.	'medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency'	307
13.	'acadm deficiency'	0
14.	'mcahd deficiency'	1
15.	'acyl-coa dehydrogenase, medium chain, deficiency of'	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
16.	'acyl coa dehydrogenase, medium-chain, deficiency of'	0
17	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	891
18.	#6 AND #17	266

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.1.13. Strategia wyszukiwania dla pierwotnego deficytu karnityny

Tabela 43. Wyniki wyszukiwania w bazie *Pubmed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Carnitine [Mesh]	9347
2.	Levocarnitine	16713
3.	Vitamin BT	16833
4.	L-Carnitine	16685
5.	Bicarnesine	16685
6.	Carnitin*	16543
7.	Carnitine	16685
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	17004
9.	"Systemic carnitine deficiency" [Supplementary Concept]	77
10.	"Carnitine uptake defect"	239
11.	"Primary Carnitine Deficiency"	349
12.	"Carnitine Transporter Deficiency"	240
13.	"Carnitine Uptake Deficiency"	231
14.	"Carnitine deficiency, primary"	229
15.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	370
16.	#8 AND #15	370

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	[Carnitine] explode all trees	595
2.	(carnitine)	1633
3.	(levocarnitine)	82
4.	(vitamin bt)	37
5.	("Bicarnesine")	2
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1710
7.	(Primary Carnitine Deficiency)	73
8.	(Carnitine uptake defect)	4
9.	(Carnitine Transporter Deficiency)	4
10.	("carnitine uptake deficiency")	0
11.	(carnitine uptake deficiency)	7
12.	(Carnitine deficiency, primary)	73
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	77
14.	#6 AND #13	77

Data wyszukiwania: 17.06.2019

Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'carnitine'/exp	15103
2.	'carnitin*'	25964
3.	levocarnitine	230
4.	bicarnesine	314
5.	'vitamin bt'	12
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	25987
7.	'primary carnitine deficiency'/exp	16
8.	'primary carnitine deficiency'	234

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
9.	'carnitine uptake defect'	31
10.	'carnitine transporter deficiency'	32
11.	'carnitine uptake deficiency'	15
12.	'carnitine deficiency, primary'	0
13.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	297
14.	#6 AND #13	297

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.2.Strategia wyszukiwania badań nieopublikowanych

Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	„L-carnitine” OR levocarnitine	2

Data wyszukiwania: 18.06.2019

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	„L-carnitine” OR levocarnitine	0

Data wyszukiwania: 18.06.2019

9.3.Charakterystyka badań klinicznych

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Tabela 48. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Thomsen 2014*)

Badanie		Thomsen 2014
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE		5/8
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (<i>National Hospital</i>) na Wyspach Owczych
Metodyka	Typ badania	Prospektywne
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy

Oceniane w badaniu punkty końcowe	Poziomy wolnej karnityny w osoczu i mięśniach		
Analiza ITT	Nie dotyczy		
Utrata pacjentów z badania	1 pacjent (pacjent numer 11 przerwał suplementację L-karnityną zanim pobrano od niego drugi zestaw próbek)		
Źródła finansowania	Research Committee at the National Hospital, Torshavn, Faroe Islands.		
Publikacje do badania	Thomsen 2014 [9]		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza MCC 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka pacjentów			
Pacjent	Płeć	Objawy występujące w momencie diagnozy	Objawy po suplementacji L-Karnityną
1	M	zmęczenie	złagodzenie objawów zmęczenia
2	F	zmęczenie	złagodzenie objawów zmęczenia
3	F	zmęczenie	złagodzenie objawów zmęczenia
4	M	kołatanie serca	brak
5	F	kołatanie serca	brak
6	F	zmęczenie	złagodzenie objawów zmęczenia
7	F	zmęczenie, częste infekcje	złagodzenie objawów zmęczenia
8	F	zmęczenie, kołatanie serca	złagodzenie objawów zmęczenia, zmniejszenie ciężkości zachorowań
9	F	kołatanie serca	zmniejszenie ciężkości
10	M	wymioty podczas chorób współistniejących	brak
11	M	brak	brak
12	F	brak	brak
13	M	wymioty podczas chorób współistniejących	brak
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	1 g trzy razy dziennie, przez 3 miesiące (33-46 mg/kg/dzień)		
Leczenie dodatkowe			
Sposób podawania leku	Doustnie		
Okres leczenia (miesiące)	3 miesiące		
Okres obserwacji (miesiące)	3 miesiące		

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Poziom karnityny	Oznaczano poziom karnityny we krwi, moczu i mięśniach w grupie nie suplementującej L-karnityny i grupie po 3 miesiącach suplementacji L-karnityną	Średnia wartość (SD), wartość p

Tabela 49. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Heringer 2010)

Badanie		
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	4/8	
Liczba ośrodków	1 Ośrodek (Niemcy)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Ocena wpływu leczenia zgodnie z aktualnymi zaleceniami na wyniki neurologiczne u pacjentów z kwasicą glutarową typu I (GA I): przeżycie, występowanie ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu i niepełnosprawność motoryczna.	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	bd	
Źródła finansowania	German Federal Ministry of Education and Research (#01GM0305); Dietmar-Hopp Foundation, St. Leon-Rot, and Kindness for Kids Foundation	
Publikacje do badania	Heringer 2010 [14]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza GAI 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka pacjentów		
Bd		
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	37 pacjentów (71%) było leczonych zgodnie z wcześniej opublikowanymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. U 15 pacjentów (29%) zidentyfikowano odstępstwa od tych zaleceń: u 9 z nich (17%) rozpoczęcie leczenia podstawowego zostało znacznie opóźnione przez 4 do 7 miesięcy (n = 4), lub	

	przerwano leczenie dietetyczne w wieku od 1 do 3 lat (n = 5). U 6 pacjentów (11,5%), leczenie awaryjne wdrożono > 24 godziny		
Leczenie dodatkowe	bd		
Sposób podawania leku	bd		
Okres leczenia (miesiące)	bd		
Okres obserwacji (miesiące)	Średni czas obserwacji indywidualnej pacjenta wynosił 5,5 roku (zakres 8 miesięcy - 11,5 roku)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
	Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
	Wystąpienie encefalopatycznego kryzysu	Ostry kryzys encefalopatyczny zdefiniowano jako ostry początek choroby neurologicznej.	OR
	Niepełnosprawność motoryczna i nasilenie zaburzeń motorycznych	Zaburzenia motoryczne zostały sklasyfikowane jako łagodne, jeśli dzieci wykazały brak znaczącej niepełnosprawności w życiu codziennym pomimo pewnego stopnia dysfunkcji w zakresie motoryki i jeśli osiągnęły kamienie milowe we właściwym czasie lub z niewielkim opóźnieniem. Został sklasyfikowany jako ciężki, jeśli MD spowodował niepełnosprawność i kamienie milowe nie zostały osiągnięte lub zostały osiągnięte tylko częściowo.	n (%), OR

Tabela 50. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Guerrio 2018*)

Badanie		<i>Guerrio 2018</i>
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NOS		5
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (Medical Genetic Service Hospital), Clínicas de Porto Alegre, Brazylia
Metodyka	Typ badania	Prospektywne
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Ocena oksydacyjnego uszkodzenie lipidów, białek i DNA i ocena protekcyjnego działania i suplementacji L-karnityną.
Analiza ITT		Nie dotyczy
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		<i>Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA), Grant/Award Number: 15 - 0616; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)</i>

Publikacje do badania			<i>Guerrio 2018 [15]</i>		
Kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza GAI 					
Kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 					
Charakterystyka pacjentów					
Pacjenci w momencie diagnozy - wiek	Płeć	Objawy	Pacjenci leczeni L-Karnityną - wiek	Płeć	Objawy
1	F	regresja neurologiczna, drgawki, hipotonia, makrocefalia	0.5	F	regresja neurologiczna, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego
4	F	opóźnienie neurologiczne, drgawki	10	F	regresja neurologiczna, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego
0.5	M	drgawki	4	M	spączka, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, trudności z karmieniem, drgawki
3	M	makrocefalia, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego	16	F	regresja neurologiczna, drgawki, hipotonia, makrocefalia
2	M	makrocefalia, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, drgawki	1	M	regresja neurologiczna, drgawki, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego
1	M	makrocefalia	1.2	M	spączka, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, drgawki
1	F	regresja neurologiczna, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, drgawki	1	M	regresja neurologiczna, drgawki
5	M	deficyt poznawczy, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego	9	F	regresja neurologiczna, drgawki, hipotonia
5	F	regresja neurologiczna, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego	1.5	M	deficyt poznawczy, drgawki, regresja neurologiczna
6	M	makrocefalia, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego	1.5	M	makrocefalia, drgawki, trudności z karmieniem
3	M	drgawki, makrocefalia, zaburzenia pozapiramidowe	4	M	hepatomegalia, drgawki, kwasica metaboliczna
8	M	makrocefalia, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, drgawki	0.8	M	zwiększone napięcie mięśniowe, makrocefalia, drgawki
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie			L-karnityna w dawce 100 mg/ kg/ dzień		

Leczenie dodatkowe	dzieci z ograniczoną zawartością białka	
Sposób podawania leku		
Okres leczenia (miesiące)	Mediana leczenia wynosiła 2 miesiące (zakres od 1 do 4 miesięcy).	
Okres obserwacji (miesiące)	bd	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Stężenie wolnej karnityny	Porównanie stężeń w momencie diagnozy i podczas leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej	($\mu\text{mol/L}$), wartość p
Poziom izoprostanu w moczu	Porównanie stężeń w momencie diagnozy i podczas leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej	ng/mg kreatyniny, wartość p
Poziom di-tyrozyny w moczu	Porównanie stężeń w momencie diagnozy i podczas leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej	UF/ mg kreatyniny
Poziom utlenionych pochodnych guaniny	Porównanie stężeń w momencie diagnozy i podczas leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej	($\mu\text{mol/ mg}$ kreatyniny, wartość p

Tabela 51. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Wang 2018)

Badanie	Wang 2018	
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	2/8	
Liczba ośrodków	1 Ośrodek (Qilu Hospital, Shandong University), Chiny	
Metodyka	Typ badania	Retrospektywne
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Obraz kliniczny i efekty leczenia	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	bd	
Źródła finansowania	Granty: Natural Science Foundation of Shandong Province, (Chiny) oraz Innovative Research Project of Resident Standardization Training of Qilu Hospital (Uniwersytet Shandong)	
Publikacje do badania	Wang 2018 [17]	
Kryteria włączenia		

<ul style="list-style-type: none"> Zdiagnozowany niedobór kobalaminy 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka pacjentów			
Pacjent	Płeć	Wiek / wiek w momencie diagnozy	Objawy kliniczne
1	F	15/14	osłabienie siły mięśni kończyny dolnej, nieprawidłowy chód
2	F	3/2	-
3	F	19/18	osłabienie siły mięśni kończyny dolnej, nieprawidłowy chód, objawy psychiatryczne
4	F	14/13	łagodne upośledzenie funkcji poznawczych
5	M	18/7	nefropatia, odrętwienia kończyn dolnych, objawy psychiczne
6	M	20/19	zaburzenia psychiczne, zaburzenia poznawcze, nefropatia
7	M	24/14	objawy psychiatryczne, zatorowość płucna, flebotromboza
8	M	19/6	łagodne upośledzenie funkcji poznawczych
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	L-karnityna (infuzja dożylna / doustnie, 1-3 g / dzień)		
Leczenie dodatkowe	cyjanokobalamina (wstrzyknięcie domięśniowe, 0,5–1 mg / dobę), metylokobalamina (wstrzyknięcie dożylnie / domięśniowe, 0,5– 1 mg / dzień), kwas foliowy (doustnie, 10-15 mg / dobę), betainę (doustnie, 0,5–2 g / dzień), witaminy z grupy B (doustnie, 20–60 mg / dzień). W stanie stabilnym, wszyscy pacjenci otrzymywali domięśniowy zastrzyk cyjanokobalaminy (1-2 mg / tydzień), metylokobalamine doustnie (1–1,5 mg / dobę), kwas foliowy (10–15 mg / dzień), betainę (0,5–2 g / dzień) i witaminy z grupy B (20–60 mg / dzień)		
Sposób podawania leku	doustnie, dożylnie		
Okres leczenia (miesiące)	2-4 tygodnie		
Okres obserwacji (miesiące)	1-3 lata		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zmiana objawów klinicznych na początku vs na końcu badania	Liczba pacjentów, którzy doświadczyli objawów klinicznych na etapie diagnozy vs po leczenie L-karnityną.	n/N	

Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Derks 2014)

Badanie	Derks 2014
Charakterystyka badania	
Ocena wg skali NOS	5
Liczba ośrodków	1 Ośrodek (Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen), Holandia

Metodyka	Typ badania	Obserwacyjne		
	Randomizacja	Brak randomizacji		
	Zaślepienie	Brak		
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy		
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Obraz kliniczny i efekty leczenia			
Analiza ITT	Nie dotyczy			
Utrata pacjentów z badania	bd			
Źródła finansowania	bd			
Publikacje do badania	Derks 2014 [27]			
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza MCADD 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 				
Charakterystyka pacjentów				
Pacjent	Płeć	Wiek	NBS	Suplementacja
1	F	2.9	Tak	C
2	F	3.4	Tak	C
3	F	26.0	Nie	C
4	F	11.3	Nie	C
5	F	4.9	Tak	C
6	M	5.9	Tak	C
7	M	5.3	Tak	C
8	M	8.4	Nie	C+R
9	F	8.9	Nie	C+R
10	F	12.7	Nie	C+R
11	F	18.3	Nie	C+R
12	F	21.4	Nie	C+R
13	F	23.6	Nie	C+R
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	L-karnityna (30–50 mg / kg dziennie)			
Leczenie dodatkowe	ryboflawina 50–150 mg / dobę,			
Sposób podawania leku	bd			
Okres leczenia (miesiące)	bd			
Okres obserwacji (miesiące)	bd			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja			Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zawartość sulfhydrylu w osoczu	Zawartość sulfhydrylu w osoczu w grupie kontrolnej i pacjentów z MCADD według			($\mu\text{mol/L}$), wartość p

	specyficznego leczenia: brak suplementacji, suplementacja karnityną, suplementacja karnityną i ryboflawiną.
C-suplementacja L-karnityną, C+R-suplementacja L-karnityną i ryboflawiną.	

Tabela 53. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Huidekoper 2006)

Badanie		Huidekoper 2006	
Charakterystyka badania			
Ocena wg skali NICE		4/8	
Liczba ośrodków		bd	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne	
	Randomizacja	Brak randomizacji	
	Zaślepienie	Brak	
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy	
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Przebyty dystans, parametry kliniczne i biochemiczne	
Analiza ITT		Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania		bd	
Źródła finansowania		bd	
Publikacje do badania		Huidekoper 2006 [28]	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona enzymatycznie diagnoza MCADD 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka pacjentów			
Pacjent	Płeć	Wiek	bd
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie		L-karnityna 50 mg / kg dziennie	
Leczenie dodatkowe			
Sposób podawania leku		bd	
Okres leczenia (miesiące)		min. 4 tygodnie	
Okres obserwacji (miesiące)		bd	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy		Definicja	Sposób przedstawiania wyników w analizie
Ukończenie testu wysiłkowego		Dystans, jaki przebyli pacjenci podczas 2-godzinowego testu wysiłkowego wykonanego po 12-godzinym poście; test wykonywano przed i po suplementacji L-karnityną.	km, wartość p
Parametry biochemiczne		Stężenia w osoczu: wolnych kwasów tłuszczowych, oktanoilokarnityny, wolnej karnityny i γ -butyrobetainy przed i po suplementacji L-karnityną.	mmol/L, μ mol/L, μ mol/L, μ mol/L, wartość p

Tabela 54. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Lee 2005)

Badanie		Lee 2005		
Charakterystyka badania				
Ocena wg skali NICE	4/8			
Liczba ośrodków	bd			
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne		
	Randomizacja	Brak randomizacji		
	Zaślepienie	Brak		
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy		
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Szczytowy pobór tlenu, parametry biochemiczne			
Analiza ITT	Nie dotyczy			
Utrata pacjentów z badania	bd			
Źródła finansowania	bd			
Publikacje do badania	Lee 2005 [29]			
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> Asymptomatyczni pacjenci z diagnozą MCAD 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 				
Charakterystyka pacjentów				
Pacjent	Płeć	Wiek	Wiek w momencie diagnozy	Dieta (kJ/day [kcal/day])
1	M	8	5.5 miesiąca	10 720 [2562]
2	F	15	3 lata	9 025 [2157]
3	M	17	6 lat	9 816 [2346]
4	F	20	10 lat	6 770 [1618]
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	L-karnityna 100mg / kg dziennie			
Leczenie dodatkowe				
Sposób podawania leku	bd			
Okres leczenia (miesiące)	4 tygodnie			
Okres obserwacji (miesiące)	bd			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy	Definicja			Sposób przedstawienia wyników w analizie
Szczytowy pobór tlenu (VO2)	Szczytowy pobór tlenu przed i po suplementacji L-karnityną			%
Parametry biochemiczne	Stężenia w osoczu: wolnej karnityny i acylokarnityn przed i po suplementacji L-karnityną.			μmol/L, mmol/L,
Badanie		Lee 2005		

Tabela 55. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Madsen 2013)

Badanie		Madsen 2013		
Charakterystyka badania				
Ocena wg skali NOS		5		
Liczba ośrodków		bd		
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne		
	Randomizacja	Brak randomizacji		
	Zaślepienie	Brak		
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy		
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Wskaźniki związane z utlenianiem kwasów tłuszczowych i palmitynianu		
Analiza ITT		Nie dotyczy		
Utrata pacjentów z badania		bd		
Źródła finansowania		bd		
Publikacje do badania		Madsen 2013 [30]		
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z diagnozą MCAD 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 				
Charakterystyka pacjentów				
Pacjent	Płeć	Wiek	VO ₂ max, mL * kg ⁻¹ * min ⁻¹	VO ₂ max, mL * min ⁻¹
1	M	21	45.0	3372
2	M	33	45.0	4095
3	F	18	45.6	2278
4	M	18	39.1	2658
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie		L-karnityna 100mg / kg dziennie		
Leczenie dodatkowe		bd		
Sposób podawania leku		bd		
Okres leczenia (miesiące)		4 tygodnie		
Okres obserwacji (miesiące)		bd		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
Punkt końcowy		Definicja		Sposób przedstawiania wyników w analizie
Wskaźniki tłuszczowych	utleniania kwasów	Porównanie wskaźników utleniania kwasów tłuszczowych w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej.		μmol kg ⁻¹ min ⁻¹ , wartość p

Wskaźniki utleniania palmitynianu	Porównanie wskaźników utleniania kwasów palmitynianu w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej	$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, wartość p
-----------------------------------	---	--

Tabela 56. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Madsen 2018)

Badanie		Madsen 2018		
Charakterystyka badania				
Ocena wg skali NOS		5		
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (National Hospital in Torshavn), Wyspy Owcze		
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne		
	Randomizacja	Brak randomizacji		
	Zaślepienie	Brak		
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy		
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Wskaźniki związane z utlenianiem kwasów tłuszczowych i palmitynianu		
Analiza ITT		Nie dotyczy		
Utrata pacjentów z badania		bd		
Źródła finansowania		bd		
Publikacje do badania		Madsen 2018 [40]		
Kryteria włączenia				
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z pierwotnym deficytem karnityny; • Homozygotyczni pod względem mutacji c.95A.G (p.N32S); • Wiek poniżej 80 lat; • pacjenci z terenu Wysp Owczych 				
Kryteria wykluczenia				
<ul style="list-style-type: none"> • Nie zdefiniowano 				
Charakterystyka pacjentów				
Pacjent	Płeć	Wiek	VO ₂ max, mL* kg ⁻¹ * min ⁻¹	VO ₂ max, mL* min ⁻¹
1	M	23	56	3793
2	M	19	37	3770
3	M	28	49	4294
4	M	20	40	3513
5	M	50	43	2443
6	M	26	29	3948
7	F	18	26	2047
8	M	19	37	3727
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie		L-karnityna ≥ 3 lat w dawce 50-150 mg/kg/dzień		
Leczenie dodatkowe		bd		

Sposób podawania leku	bd	
Okres leczenia	≥ 3 lat	
Okres obserwacji	4 dni	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wskaźniki utleniania kwasów tłuszczowych	Porównanie wskaźników utleniania kwasów tłuszczowych w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej.	$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, wartość p
Wskaźniki utleniania palmitynianu	Porównanie wskaźników utleniania kwasów palmitynianu w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej	$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$, wartość p
Stężenie karnityny	Osoczowe stężenie karnityny podczas i bez suplementacji L-karnityną i w porównaniu do grupy kontrolnej.	$\mu\text{mol/L}$, wartość p

Tabela 57. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Ribas 2011)

Badanie		Ribas 2011
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NOS	5	
Liczba ośrodków	1 Ośrodek (Medical Genetic Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre), Brazylia	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	parametry stresu oksydacyjnego, poziomy izoprostanu i di-tyrozyny	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	bd	
Źródła finansowania	bd	
Publikacje do badania	Ribas 2011 [70]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z diagnoza acydurii metylomalonowej lub propionowej, leczeni w Medica Genetic Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazylia 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 		
Charakterystyka pacjentów		
Pacjent	Płeć	Wiek
		bd
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	L-karnityna 100 mg / kg dziennie	

Leczenie dodatkowe	dieta o ograniczonej zawartości białka, syntetyczne formuły aminokwasowe	
Sposób podawania leku	bd	
Okres leczenia	Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 1,5 roku (zakres 6 miesięcy - 5,7 lat).	
Okres obserwacji	bd	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Poziom izoprostanów	Porównanie poziomu izoprostanów w moczu pacjentów w grupie pacjentów na etapie diagnozy, leczonych i kontroli.	ng/mg kreatyniny, wartość p
Poziom di-tyrozyny	Porównanie poziomu di-tyrozyny w moczu pacjentów w grupie pacjentów na etapie diagnozy, leczonych i kontroli.	FU/ mg kreatyniny *10 ³
Stężenie karnityny	Stężenie całkowitej i wolnej L-karnityny w zależności od poziomu izoprostanów i di-tyrozyny w grupie pacjentów na etapie diagnozy, leczonych i kontroli.	μM, wartość p

Tabela 58. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Narayanan 2012)

Badanie	<i>Narayanan 2012</i>	
Charakterystyka badania		
Ocena wg skali NICE	3/8	
Liczba ośrodków	1 Ośrodek (Amrita Institute of Medical Sciences)	
Metodyka	Typ badania	Retrospektywne
	Randomizacja	Brak randomizacji
	Zaślepienie	Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	odpowiedź na leczenie	
Analiza ITT	Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania	bd	
Źródła finansowania	<i>Kerala state Council for Science, Technology and Environment (KSCSTE), Government of Kerala and Indian Council of Medical Research (ICMR)</i>	
Publikacje do badania	<i>Narayanan 2012 [72]</i>	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z podejrzeniem wrodzonych chorób metabolicznych (w szczególności acydurii organicznej) w wieku ≤12 lat 		

Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 			
Charakterystyka pacjentów			
Pacjent	Płeć	Wiek	bd
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	L-karnityna (50-100 mg/kg/dzień)		
Leczenie dodatkowe	ograniczenie białka w diecie, wodorowęglan sodu (w celu skorygowania kwasicy)		
Sposób podawania leku			
Okres leczenia			
Okres obserwacji	3 lata		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników w analizie
Objawy kliniczne	Odsetek pacjentów, u których obserwowano występowanie objawów klinicznych choroby bez i po wdrożeniu leczenia.		n, %

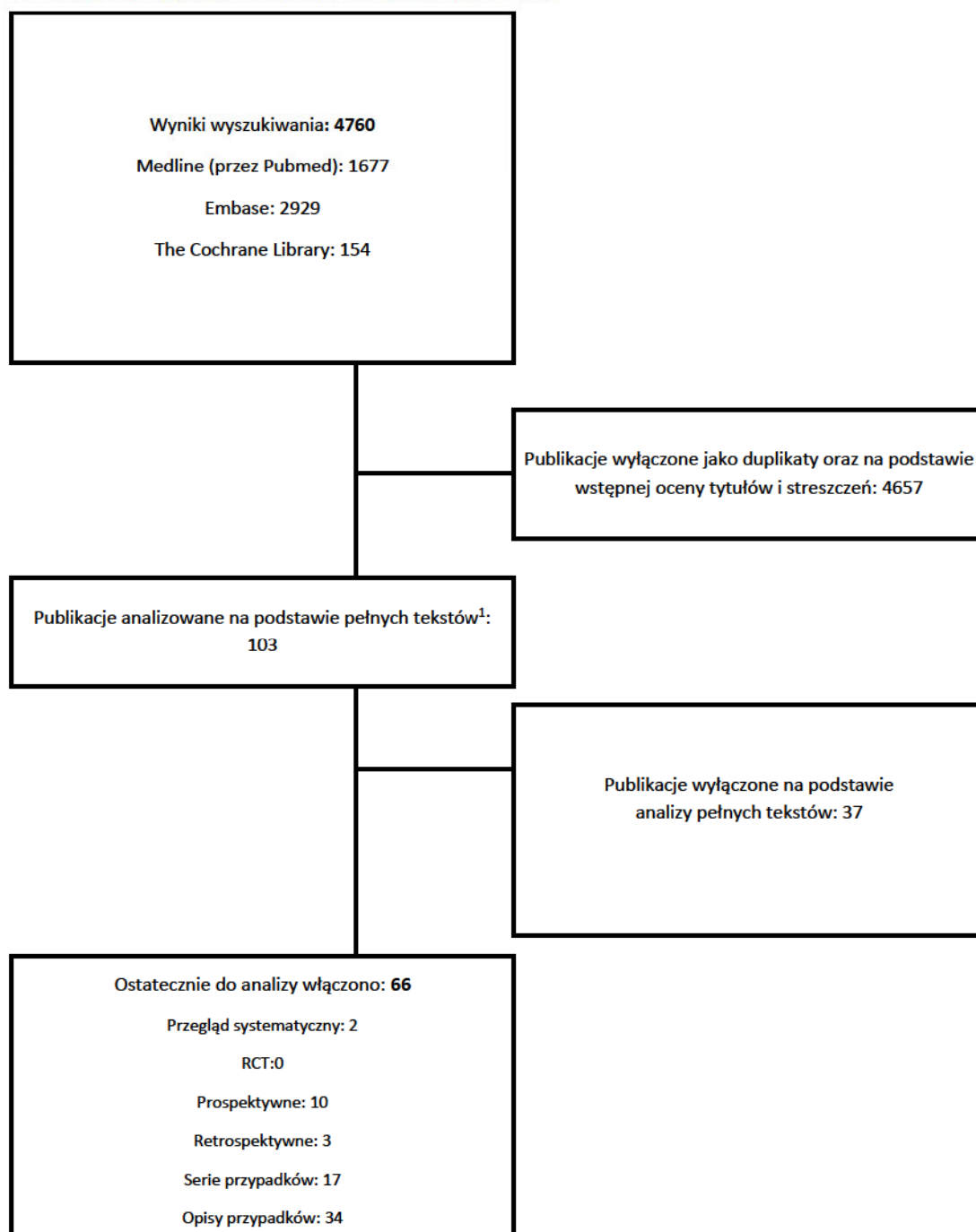
Tabela 59. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (*Wichajarn 2017*)

Badanie		<i>Wichajarn 2017</i>			
Charakterystyka badania					
Ocena wg skali NICE		4/8			
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (Srinagarind Hospital), Tajlandia			
Metodyka	Typ badania	Retrospektywne			
	Randomizacja	Brak randomizacji			
	Zaślepienie	Brak			
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy			
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Odpowiedz na leczenie: objawy kliniczne, zgony			
Analiza ITT		Nie dotyczy			
Utrata pacjentów z badania		bd			
Źródła finansowania		bd			
Publikacje do badania		<i>Wichajarn 2017</i> [73]			
Kryteria włączenia					
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci ze zdiagnozowaną acydurią organiczną, potwierdzoną analizę profilu kwasów organicznych w moczu metodą GC-MS 					
Kryteria wykluczenia					
<ul style="list-style-type: none"> Nie zdefiniowano 					
Charakterystyka pacjentów					
Pacjent	Diagnoza	Płeć	Wiek w momencie diagnozy	Wiek	Pokrewieństwo rodziców

1	IVA	F	8 dni	4 dni	nie
2	IVA	F	23 dni	9 dni	nie
3	IVA	F	19 dni	13 dni	nie
4	IVA	M	19 dni	2 dni	nie
5	IVA	M	22 dni	5 dni	nie
6	MMA	F	2 mce 29 dni	2 dni	nie
7	MMA	M	9 dni	6 dni	nie
8	MMA	M	1 rok 9 mcy	9 mcy	nie
9	PA	F	5 dni	3 dni	tak
10	PA	F	8 dni	3 dni	nie
11	PA	M	3 dni	2 dni	tak
12	PA	M	7 mcy 2 dni	2 mce 17 dni	nie
Charakterystyka interwencji					
Dawkowanie	l-karnityna				
Leczenie dodatkowe	ograniczenie aminokwasów prekursorowych w diecie oraz suplementację kofaktorów witamin				
Sposób podawania leku					
Okres leczenia					
Okres obserwacji	5 lat				
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych					
	Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników w analizie	
Zgony		Liczba pacjentów, którzy zmarli podczas kryzysu katabolicznego.		n	
Objawy kliniczne		Odsetek pacjentów, u których obserwowano występowanie objawów klinicznych choroby bez i po wdrożeniu leczenia.		n, %	

9.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA):



¹ Część publikacji analizowanych nadal stanowiły streszczenia, gdyż kryteria włączenia do przeglądu (do analizy stanowiącej opis poszczególnych przypadków lub serii przypadków) dopuszczały ich włączenie

9.5. Ocena jakości przeglądów systematycznych

Tabela 60. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	Niejasne (?)	Nie dotyczy (nd)
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (critical appraisal)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?				
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?				
Suma [„+” = 1 pkt]				

Tabela 61. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Nasser 2012* w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	Niejasne (?)	Nie dotyczy (nd)
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	+			

Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	+	
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (critical appraisal)?		nd
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?		nd
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?		nd
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?		nd
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+	
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	+	
Suma [„+” = 1 pkt]		7/11

Tabela 62. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Walter 2003* w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak (1 pkt)	Nie (0 pkt)	Niejasne (?)	Nie dotyczy (nd)
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji, dla prac które zostaną włączone do przeglądu?		-		
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?		-		
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (critical appraisal)?			?	
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+			
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	+			
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				nd
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+			
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	+			
Suma [„+” = 1 pkt]				7/11

9.6. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy - ocena badań jednoramiennych w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej - jednoramiennych (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania [7].

Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 64. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – *Thomsen 2014*

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	5/8

Tabela 65. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE-Heringer 2010

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	0
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	4/8

Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Wang 2018

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	2/8

Tabela 67. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – *Huidekoper 2006*

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	4/8

Tabela 68. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – *Lee 2005*

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	4/8

Tabela 69. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Narayanan 2012

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	3/8

Tabela 70. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE-Wichajarn 2017

Pytania	Odpowiedź (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	4/8

9.7. Ocena badań w skali *Newcastle - Ottawa Scale (NOS)*

Tabela 71. Skala *Newcastle - Ottawa Scale (NOS)* dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i>	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania <ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? <ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? <ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? <ul style="list-style-type: none"> a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? <ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano

Tabela 72. Ocena wiarygodności badań w skali NOS

Pytanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych			Wynik [gwiazdek]
	1	2	3	4		1	2	3	
<i>Guerreiro 2018</i>	-	-	*	*	-	*	*	*	5
<i>Derks 2014</i>	-	-	*	*	-	*	*	*	5
<i>Madsen 2013</i>	-	-	*	*	-	*	*	*	5
<i>Madsen 2018</i>	-	-	*	*	-	*	*	*	5
<i>Ribas 2011</i>	-	-	*	*	-	*	*	*	5

9.8. Formularze ekstrakcji danych

9.9. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Cochrane Collaboration:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
--------------------------	------------------------	--------------------	------------------------	-----------------

9.10. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

9.11. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analytyk (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.12. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

9.13. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
 Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

9.14. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
 Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

10. PIŚMIENICTWO

Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388).
4. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
5. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna. Instytut Arcana. Kraków 2019. Praca nieopublikowana.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012.
7. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>
8. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*.

Publikacje uwzględnione w ramach analizy głównej

9. Thomsen, Jákup Andreas, et al. "Is L-carnitine supplementation beneficial in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency?." *JIMD Reports*, Volume 21. Springer Berlin Heidelberg, 2014. 79-88.
10. Kaushal, Monika. "PP-312. A case of 3-methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency responsive to biotin and carnitin." *Early Human Development* 86 (2010): S140-S141.
11. Lehnert, W., et al. "Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: long-term outcome in a case with neonatal onset." *European journal of pediatrics* 155.7 (1996): 568-572.
12. Rutledge, S. L., et al. "Glycine and l-carnitine therapy in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency." *Journal of inherited metabolic disease* 18.3 (1995): 299-305.
13. Kölker, Stefan, et al. "Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency." *Pediatric research* 59.6 (2006): 840-847.
14. Heringer, J., Boy, S. P., Ensenauer, R., Assmann, B., Zschocke, J., Harting, I., ... & Hoffmann, G. F. (2010). Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Annals of neurology*, 68(5), 743-752.
15. Guerreiro G., Faverzani J., Jacques CED. et al. Oxidative damage in glutaric aciduria type I patients and the protective effects of l-carnitine treatment. *J Cell Biochem*. 2018 Dec;119(12):10021-10032.
16. Kyllerman, M., et al. "Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations." *Movement disorders* 9.1 (1994): 22-30.
17. Wang, Qiao, et al. "Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1." *Brain and Development* 36.9 (2014): 813-822.
18. Strauss, Kevin A., et al. "Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: focus on cerebral amino acid influx." *Molecular genetics and metabolism* 104.1 (2011): 93-106.
19. Bijarnia, S., et al. "Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening." *Journal of inherited metabolic disease* 31.4 (2008): 503-507.
20. Kyllerman, Mårten, et al. "Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1." *European Journal of Paediatric Neurology* 8.3 (2004): 121-129.

21. Naughten, E. R., Mayne, P. D., Monavari, A. A., Goodman, S. I., Sulaiman, G., & Croke, D. T. (2004). Glutaric aciduria type I: outcome in the Republic of Ireland. *Journal of inherited metabolic disease*, 27(6), 917-920.
22. Hoffmann, Georg F., et al. "Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct encephalopathy." *Pediatrics* 88.6 (1991): 1194-1203.
23. Berry, Gerard T., Marc Yudkoff, and Stanton Segai. "Isovaleric acidemia: medical and neurodevelopmental effects of long-term therapy." *The Journal of pediatrics* 113.1 (1988): 58-64.
24. Chinen, Yasutsugu, et al. "Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, L-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study." *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 11 (2017): 2-5.
25. Wang, Sheng-jun, et al. "Late-onset cobalamin C deficiency Chinese sibling patients with neuropsychiatric presentations." *Metabolic brain disease* (2018): 1-7.
26. Bernheim, S., Deschênes, G., Schiff, M., Cussenot, I., & Niel, O. (2017). Antenatal nephromegaly and propionic acidemia: a case report. *BMC nephrology*, 18(1), 110.
27. Derks T.G.J., Touw C.M.L., Ribas G.S. et al.: Experimental evidence for protein oxidative damage and altered antioxidant defense in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* DOI 10.1007/s10545-014-9700-0.
28. Huidekoper H.H., Schneider J., Westphal T. et al.: Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:631–636.
29. Lee P.J., Harrison E.L., Jones M.G., et al.: L-Carnitine and exercise tolerance in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: A pilot study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 28 (2005) 141-152.
30. Madsen K. L., Preisler N., Orngreen M.C. et al.: Patients With Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency Have Impaired Oxidation of Fat During Exercise but No Effect of L-Carnitine Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2013, 98(4):1667–1675.
31. Treem W.R., Stanley C.A., Goodman S.I.: Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Metabolic Effects and Therapeutic Efficacy of Long-term L-Carnitine Supplementation. *J. Inher. Metab. Dis.* 12 (1989) 112-119.
32. Iacobazzi, Vito, et al. "Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation." *American Journal of Medical Genetics Part A* 126.2 (2004): 150-155.
33. Vitoria, Isidro, et al. "Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature." *JIMD Reports*, Volume 20. Springer Berlin Heidelberg, 2014. 11-20.
34. Korenke G.C., Wanders R.J.A., Hanefeld F. Striking improvement of muscle strength under creatine therapy in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2003) 26:1 (67-68). Date of Publication: 2003.
35. Miyajima H., Kohno S., Tomiyama H., Kaneko E. Effects of a low-dose L-carnitine supplement on an adult patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Muscle and Nerve* (1999) 22:3 (429-430). Date of Publication: 1999.
36. Park H.D., Kim S.R., Ki C.S. et al. Case report: Two novel HADHB gene mutations in a Korean patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Annals of Clinical and Laboratory Science* (2009) 39:4 (399-404). Date of Publication: Autumn 2009.
37. Elpeleg O.N., Joseph A., Branski D. et al. Recurrent metabolic decompensation in profound carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Journal of Pediatrics* (1993) 122:6 (917-919). Date of Publication: 1993.
38. Fontaine M., Briand G., Largillière C. Metabolic studies in a patient with severe carnitine palmitoyltransferase type II deficiency. *Clinica Chimica Acta* (1998) 273:2 (161-170). Date of Publication: 25 May 1998.
39. Hori T., Fukao T., Kobayashi H. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: the time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. *The Tohoku journal of experimental medicine* (2010) 221:3 (191-195). Date of Publication: 2010.
40. Madsen K., Preisler N., Rasmussen J. et al. L-carnitine improves skeletal muscle fat oxidation in primary carnitine deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2018) 103:12 (4580-4588).
41. Yilmaz B.S., Kor D., Mungan N.O. et al. Primary systemic carnitine deficiency: A Turkish case with a novel homozygous SLC22A5 mutation and 14 years follow-up. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* (2015) 28:9-10 (1179-1181).

42. Rasmussen J., Køber L., Lund A.M., Nielsen O.W. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: Health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2014) 37:2 (223-230).
43. Yoon Y.A., Lee D.H., Ki C.-S et al. SLC22A5 mutations in a patient with systemic primary carnitine deficiency: The first Korean case confirmed by biochemical and molecular investigation. *Annals of Clinical and Laboratory Science* (2012) 42:4 (422-423).
44. Agnetti A., Bitton L., Tchana B. Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy: 28 years follow-up. *International Journal of Cardiology* (2013) 162:2 (e34-e35).
45. Sarafoglou K., Tridgell A.H.C., Bentler K. Cardiac conduction improvement in two heterozygotes for primary carnitine deficiency on L-carnitine supplementation. *Clinical Genetics* (2010) 78:2 (191-194).
46. Vielhaber S., Feistner H., Weis J. et al. Primary carnitine deficiency: Adult onset lipid storage myopathy with a mild clinical course. *Journal of Clinical Neuroscience* (2004) 11:8 (919-924).
47. Hou J.W. Primary Systemic Carnitine Deficiency Presenting as Recurrent Reye-Like Syndrome and Dilated Cardiomyopathy. *Chang Gung Med J* 2002;25:832-7.
48. Mohamed S., Algufaydi B., Alharbi F. Molecular and clinical characteristics of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase deficiency in 13 patients attending a single center. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2018) 41 Supplement 1 (S145).
49. Watanabe K., Yamada K., Sameshima K., Yamaguchi S. Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* (2018) 15 (121-123).
50. Fatehi F., Nilipour Y., NafiSsi S. A case of vlcd deficiency myopathy with new mutation and favorable response to l-carnitine, riboflavin, and COQ10. *Journal of Neuromuscular Diseases* (2018) 5 Supplement 1 (S136).
51. Alsayed M., Edrees A., Al Hassnan Z., Al Zaidan H. Clinical, biochemical and molecular characterization of very-long-chain acyl-Coa dehydrogenase deficiency (VLCADD) in Saudi Arabia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2016) 39 Supplement 1 (S155-S156).
52. Touma E.H., Rashed M.S., Vianey-Saban C et al. A severe genotype with favourable outcome in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Archives of Disease in Childhood* (2001) 84:1 (58-60).
53. Doi T., Abo W., Tateno M. et al. Milder childhood form of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a 6-year-old Japanese boy. *European Journal of Pediatrics* (2000) 159:12 (908-911).
54. Costa C.G., Dorland L., Tavares De Almeida I. et al. The effect of fasting, long-chain triglyceride load and carnitine load on plasma long-chain acylcarnitine levels in mitochondrial very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (1998) 21:4 (391-399).
55. Smelt A.H.M., Poorthuis B.J.H.M., Onkenhout W. et al. Very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with adult onset. *Annals of Neurology* (1998) 43:4 (540-544).
56. Ayala R., Tovar L., Alfaro J. Cholestasis and glutaric acidemia Type II: A case report. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (2018) 66 Supplement 2 (713-714).
57. Macchione F., Bordugo A., Vincenzi M. Late onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: It's never too late. *Acta Myologica* (2018) 37:1 (74-75).
58. Donis K.C., Lorea C.F., Silva A.A et al. Late-onset of multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) and rhabdomyolysis: A case report. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2015) 38:1 SUPPL. 1 (S199).
59. Zhuo Z., Jin P., Li F., Li H., Chen X., Wang H. A case of late-onset riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) with a novel mutation in ETFDH gene. *Journal of the Neurological Sciences* (2015) 353:1-2 (84-86).
60. Pietrini V., Bellanova M.F., Capozzi A.R. et al. Subacute myopathy due to multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MADD) in an elderly patient. *Clinical Neuropathology* (2014) 33:3 (231).
61. Rosa M., Pascarella A., Parenti G. et al. Developmental evolution in a patient with multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency under pharmacological treatment. *European Journal of Paediatric Neurology* (2012) 16:2 (203-205).

62. Izumi R., Suzuki N., Nagata M. A case of late onset riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency manifesting as recurrent rhabdomyolysis and acute renal failure. *Internal Medicine* (2011) 50:21 (2663-2668).
63. Ishii K., Komaki H., Ohkuma A. Central nervous system and muscle involvement in an adolescent patient with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Brain and Development* (2010) 32:8 (669-672).
64. Liang W.C., Tsai K.-B., Lai C.L. et al. Riboflavin-responsive glutaric aciduria type II with recurrent pancreatitis. *Pediatric Neurology* (2004) 31:3 (218-221).
65. Yamaguchi S., Shimizu N., Orii T et al. Prenatal diagnosis and neonatal monitoring of a fetus with glutaric aciduria type II due to electron transfer flavoprotein (β -subunit) deficiency. *Pediatric Research* (1991) 30:5 (439-443).
66. Mandel H., Africk D., Blitzer M., Shapira E. The importance of recognizing secondary carnitine deficiency in organic acidemias: Case report in glutaric acidemia type II. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (1988) 11:4 (397-402).
67. Creanza A, Cotugno M, Mazzaccara C. et al. Successful Pregnancy in a Young Woman with Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *JIMD Rep.* 2018;39:1-6.
68. Fontaine M, Briand G, Vallée L et al. Acylcarnitine removal in a patient with acyl-CoA beta-oxidation deficiency disorder: effect of L-carnitine therapy and starvation. *Clin Chim Acta.* 1996 Aug 30;252(2):109-22.
69. Angelini C. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. *Genetic Neuromuscular Disorders: A Case-Based Approach*, 279, DOI 10.1007/978-3-319-07500-6_63,

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego

70. Ribas G.S., Biancini G.B., Mescka C. et al.: Oxidative stress parameters in urine from patients with disorders of propionate metabolism: a beneficial effect of L-carnitine supplementation. *Cellular and molecular neurobiology*, 2012, 32(1), 77 - 82.
71. Walter, J. H. L-carnitine in inborn errors of metabolism: what is the evidence?. *Journal of inherited metabolic disease*, 26(2-3), 181-188. (2003).
72. Narayanan, Mundakkassery Pullurmana, Kannan Vaidyanathan, and Damodaran Madhavi Vasudevan. "Clinical outcome of major organic acidemias—A three years follow-up study." *Journal of Pediatric Biochemistry* 2.03 (2012):169-176.
73. Wichajarn, Khunton, et al. "Clinical and laboratory findings and outcomes of classic organic acidurias in children from north-eastern Thailand: a 5-year retrospective study." *Asian Biomedicine* 11.1 (2017): 41-47.
74. Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism (Review). *The Cochrane Library* 2012, Issue 2.
75. Mamedov I., Zolkina I., Nikolaeva E. et al. Carnitine insufficiency in children with inborn errors of metabolism: prevalence and treatment efficacy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015. DOI 10.1515/jpem-2015-0193.
76. Schwenk W.F., Hale D.E., Haymont M.W. Decreased Fasting Free Fatty Acids with L-carnitine in Children with Carnitine Deficiency. *Pediatric Research*, Vol. 23, No. 5, 1988.

Publikacje uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

77. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
78. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
79. European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>)
80. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)
81. Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>)
82. World Health Organization Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>)

83. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
84. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/018948s028,019257s014lbl.pdf
85. <http://www.vigiaccess.org>

Dyskusja i ograniczenia

86. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
87. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
88. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
89. Gębarzewska J., Gomułka-Piłat A., Pieniążek I., Walczak J., Analiza problemu decyzyjnego dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-karnityna. Instytut Arcana. Kraków 2019. Praca nieopublikowana.

Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego

90. Galarreta C., Choi S., Gangoiti J., Barshop B. Carnitine and TMAO metabolism in children with various inborn errors of metabolism receiving oral or intravenous Carnitine. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* (2017) 5 (412-413). (nieadekwatne punkty końcowe)
91. Taybert J., Jablonska E., Polawski T. et al. 3-Methylcrotonyl Co-A carboxylase deficiency detected by newborn screening as a cause of cardiomyopathy-case report. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2016) 39 Supplement 1 (S137).(nieadekwatne interwencja).
92. Baronio F., Baumgartner M., Bettocchi I. et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC) deficiency detected by newborn screening: Does early diagnosis influence phenotype? *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2013) 36:2 SUPPL. 1 (S159-S160).(nieadekwatne punkty końcowe).
93. Carducci C., Giovanniello T., Carducci C. et al. A new mutation for a maternal case of MCC deficiency. *Orvosi Hetilap* (2012) 153 SUPPL. 3 (39-40). (nieadekwatny rodzaj badania)
94. Sykut-Cegielska J., Gradowska W.; Wysocka-Mincewicz M. Coincidence of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency and diabetes mellitus type 1 - Difficulties in management. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2011) 34 SUPPL. 3 (S143).(praca poglądowa).
95. Wang Y., Fu S., Yang Y. Clinical phenotype and novel mutation in one of twins with glutaric acidemia type I. *Chinese journal of medical genetics* (2019) 36:6 (602-605).(nieadekwatny rodzaj badania).
96. Stanway T., Mitchell A., Ellaway C., Bhattacharya K., Thompson S. Retrospective audit of the dietary management of current patients with glutaric aciduria type 1 at a single metabolic center. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* (2017) 5 (79-80).(nieadekwatny cel badania).
97. Soyucen E., Cetin K., Aktuglu Zeybek C. Glutaric aciduria type I associated with hemihypertrophy in an infant. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2010) 33 SUPPL. 1 (S51).(nieadekwatna populacja).
98. López-Laso E., García-Villoria J., Martín E. Classic and late-onset neurological disease in two siblings with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of inherited metabolic disease* (2007) 30:6 (979).(nieadekwatny cel badania).
99. Yannicelli S., Rohr F., Warman M.L. Nutrition support for glutaric acidemia type I. *Journal of the American Dietetic Association* (1994) 94:2 (183-191).(brak wyników dla ocenianej interwencji).
100. Trefz F.K., Hoffmann G.F., Mayatepek E. et al. Macrocephaly as an initial symptom of glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *Monatsschrift fur Kinderheilkunde* (1991) 139:11 (754-758).(język publikacji).
101. Donis K.C., Poswar F., Lorea C.F. et al. Isovaleric acidemia and nephronophthisis: A case report. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2015) 38:1 SUPPL. 1 (S164-S165)(brak wyników dla ocenianej interwencji).
102. Zeytinli M., Ince F.D., Hastürk A.G el al. Early onset propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Turkish Journal of Biochemistry* (2015) 40 Supplement 1 (127).(brak wyników dla ocenianej interwencji)

103. Habets D.D.J., Schaper N.C., Rogozinski H. et al. Management and monitoring of pregnancies in patients with isovaleric acidemia: Essential or not? *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2010) 33 SUPPL. 1 (S42). (nieadekwatny cel badania).
104. Wei C.-C., Lin W.-D., Tsai F.-J. Isovaleric acidemia diagnosed promptly by tandem mass spectrometry: Report of one case. *Acta Paediatrica Taiwanica* (2004) 45:4 (236-238). (brak wyników dla ocenianej interwencji).
105. Guevara-Campos J., González-de Guevara L., Medina-Atopo M. Methylmalonic aciduria associated with myoclonic convulsions, psychomotor retardation and hypsarrhythmia. *Revista de Neurologia* (2003) 36:8 (735-737). (język publikacji).
106. Salamino F., Di Lisa F., Burlina A.B. et al. Involvement of erythrocyte calpain in glycine- and carnitine-treated isovaleric acidemia. *Pediatric Research* (1994) 36:2 (182-186). (nieadekwatny cel badania).
107. Roe C.R., Millington D.S., Maltby D.A. L-carnitine therapy in isovaleric acidemia. *Journal of Clinical Investigation* (1984) 74:6 (2290-2295). (praca pogładowa).
108. Sykut-Cegielska J., Hanyz M., Karney A. et al. Cobalamin c deficiency detected through family screening and treated prenatally-case report. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* (2017) 5 (189). (nieadekwatne punkty końcowe).
109. Castro G., Arias C., Cabello J.F. et al. Impact of the Chilean food complementary program (PNAC), in children with propionic (PA) and methylmalonic acidemia (MMA) first year results. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2013) 36:2 SUPPL. 1 (S178) (nieadekwatne punkty końcowe).
110. Penn D., Schmidt H., Otten A., Schmidt-Sommerfeld E. L-carnitine therapy in methylmalonic aciduria. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* (1986) 134:10 (758-761). (język publikacji).
111. Desbrée A., Houdon L., Touati G. et al. : EBV infection revealing a long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiency in a 3-year-old boy. *Archives de Pédiatrie* (2011) 18:1 (18-22) (język publikacji).
112. Ágnes S., Endre P., Attila M.G. et al. : Rhabdomyolysis - may it be a metabolic myopathy? Case report and diagnostic algorithm. *Orvosi Hetilap* (2017) 158:47 (1873-1882) (język publikacji).
113. Videen J.S., Haseler L.J., Karpinski N.C. et al. : Noninvasive evaluation of adult onset myopathy from carnitine palmitoyl transferase II deficiency using proton magnetic resonance spectroscopy. *Journal of Rheumatology* (1999) 26:8 (1757-1763) (inny cel badania).
114. Cui Y.-J., Song C.-L., Cheng Y.-B. Paroxysmal muscle weakness, liver enlargement, and hypoglycemia in a boy. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* (2017) 19:10 (1104-1108) (język publikacji).
115. Dercksen M., Smuts I., Honey E.M. et al.: Multiple ACYL-CoA dehydrogenase deficiency due to a novel homozygous and compound heterozygous mutation in the *etfdh* gene in 3 South African patients. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* (2017) 5 (226) (inny cel badania).
116. Madsen K.L., Preisler N., Buch A.E. et al.: Fat oxidation is limited in MADD during exercise, but glucose infusion improves exercise capacity. *Journal of Neuromuscular Diseases* (2016) 3 Supplement 1 (S175-S176) (inny cel badania).
117. Souvannanorath S., Hatem S., Becquemin M. et al.: Exploration of muscle metabolism during exercise and muscle imaging in late-onset form of multiple acyl-coA dehydrogenase deficiency (MADD). *Neuromuscular Disorders* (2015) 25 SUPPL. 2 (S203) (inny cel badania).
118. Maillart E., Acquaviva-Bourdain C., Rigal O. et al.: Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD): A curable cause of genetic muscular lipidosis. *Revue Neurologique* (2010) 166:3 (289-294). (język publikacji).
119. Tojo M., Gunji T., Yamaguchi S. et al.: A case of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type II). *No To Hattatsu* (2000) 32:2 (163-168). (język publikacji).
120. Castiñeiras D.E., García-Nimo L., Sánchez-Pintos P. et al.: Genotype-phenotype correlation in MCADD detected by newborn screening and relevance of L-carnitine supplementation in patients homozygous for the common c.985A>G mutation. *Journal of Inherited Metabolic Disease* (2013) 36:2 SUPPL. 1 (S195). (inny cel badania).
121. Couce M.L., Sánchez-Pintos P., Diogo L. et al.: Newborn screening for medium-chain acyl-Co dehydrogenase deficiency: regional experience and high incidence of carnitine deficiency. *Couce et al. Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:102 (inny cel badania).
122. lafolla A.K., Thompson R.J. Jr., Roe C.R.: Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: Clinical course in 120 affected children. *The Journal of Pediatrics*, March 1994 (brak wyników dla ocenianej interwencji).

123. Solis J.O, Singh R.H. Management of fatty acid oxidation disorders: A survey of current treatment strategies. *Journal of the American Dietetic Association*, December 2012, Volume 102, Number 12. (brak wyników dla ocenianej interwencji).
124. Rasmussen J. Female with sudden cardiac arrest diagnosed with primary carnitine deficiency. *European Heart Journal* (2014) 35 SUPPL. 1 (1204).(inny cel badania).
125. Labarthe F., Benoist J.F., Peralta M. et al.: Primary carnitine uptake deficiency is associated with short QT syndrome and ventricular fibrillation. *Molecular Genetics and Metabolism* (2009) 98:1-2 (55-56) (inny cel badania).
126. Squarcia U., Agnetti A., Caffarra A. et al.: Dilated cardiomyopathy due to primary carnitine deficiency. *La Pediatria medica e chirurgica : Medical and surgical pediatrics* (1986) 8:2 (157-161).(język publikacji).

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu systematycznego dla kwasu kargluminowego (zgodnie z PICOS)	13
Tabela 2. Zestawienie informacji na temat badań nieopublikowanych (<i>ClinicalTrials</i>)	16
Tabela 3. Poziomy wolnej i całkowitej karnityny u pacjentów suplementujących i niesuplementujących L-karnitynę (<i>Thomsen 2014</i>)	24
Tabela 4. Stężenia GA w moczu i C5DC we krwi u pacjentów GA I i osób z grupy kontrolnej (<i>Guerreiro 2018</i>)	28
Tabela 5. Poziom karnityny we krwi u pacjenta i kontroli, z lub bez suplementacji L-karnityną (<i>Fontaine 1998</i>)	40
Tabela 6. Stężenia całkowitej i wolnej L-karnityny u pacjentów z MMA I PA w zależności od poziomu w moczu izoprostanów i di-tyrozyny (<i>Ribas 2011</i>)	56
Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	70
Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	71
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	72
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	72
Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	73
Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	74
Tabela 13. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	74
Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	75
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	76
Tabela 16. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	76
Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	77
Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	78
Tabela 19. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	78
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	79
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	80
Tabela 22. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	81
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	82
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	82
Tabela 25. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	83
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	84
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	85
Tabela 28. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	85
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	86
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	87
Tabela 31. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	87
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	88
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	89
Tabela 34. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	90
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	91
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	92
Tabela 37. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	92

Tabela 38. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	93
Tabela 39. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	94
Tabela 40. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	95
Tabela 41. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	96
Tabela 42. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	97
Tabela 43. Wyniki wyszukiwania w bazie <i>Pubmed</i>	98
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	99
Tabela 45. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	99
Tabela 46. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla ocenianej interwencji	100
Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialregister.eu</i> dla ocenianej interwencji	100
Tabela 48. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Thomsen 2014</i>)	100
Tabela 49. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Heringer 2010</i>)	102
Tabela 50. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Guerrio 2018</i>)	103
Tabela 51. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Wang 2018</i>)	105
Tabela 52. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Derks 2014</i>)	106
Tabela 53. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Huidekoper 2006</i>)	108
Tabela 54. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Lee 2005</i>)	109
Tabela 55. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Madsen 2013</i>)	110
Tabela 56. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Madsen 2018</i>)	111
Tabela 57. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Ribas 2011</i>)	112
Tabela 58. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Narayanan 2012</i>)	113
Tabela 59. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (<i>Wichajarn 2017</i>)	114
Tabela 60. Ocena jakości przeglądu systematycznego w oparciu o skalę AMSTAR	117
Tabela 61. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Nasser 2012</i> w oparciu o skalę AMSTAR	117
Tabela 62. Ocena jakości przeglądu systematycznego <i>Walter 2003</i> w oparciu o skalę AMSTAR	118
Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	119
Tabela 64. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – <i>Thomsen 2014</i>	119
Tabela 65. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – <i>Heringer 2010</i>	120
Tabela 66. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – <i>Wang 2018</i>	120
Tabela 67. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – <i>Huidekoper 2006</i>	121
Tabela 68. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – <i>Lee 2005</i>	121
Tabela 69. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – <i>Narayanan 2012</i>	122

Tabela 70. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE- <i>Wichajarn</i> 2017	122
Tabela 71. Skala <i>Newcastle - Ottawa Scale</i> (NOS) dla badań kohortowych	123
Tabela 72. Ocena wiarygodności badań w skali NOS	124

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Podział rekurencyjny zmiennej „stopień niepełnosprawności” (Kölker 2006).....	26
Rysunek 2. Podział rekurencyjny zmiennej „zgon” (Kölker 2006).....	26
Rysunek 3. Poziomy wolnej L-karnityny mierzone we krwi z pacjentów z GA I podczas diagnozy, leczenia L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018).....	28
Rysunek 4. Wartości izoprostanu w moczu pacjentów GA-I w chwili rozpoznania, leczonych L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018).....	29
Rysunek 5. Wartości Di-tyrozyny w moczu pacjentów GA I w chwili rozpoznania, leczonych L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018).....	29
Rysunek 6. Pomiar utlenionych pochodnych guaniny w moczu pacjentów GA I w chwili rozpoznania, leczonych L-karnityną i grupy kontrolnej (Guerreiro 2018).....	30
Rysunek 7. Zawartość sulfhydrylu w osoczu w grupie kontrolnej i pacjentów z MCADD według specyficznego leczenia: brak suplementacji, suplementacja karnityną (C), uplementacja karnityny i ryboflawiny (C + R).....	35
Rysunek 8. Poziomy acylokarnityn w surowicy i moczu (Hori 2010).....	41
Rysunek 9. (a) Całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych, (b) szybkość utleniania palmitynianu w spoczynku i podczas 60 minut submaksymalnego wysiłku fizycznego u ośmiu pacjentów z PCD z (+) i po 4 dniach bez (±) leczenia L-karnityną oraz w grupie kontrolnej (Madsen 2018)	42
Rysunek 10. Stężenia karnityny w (a) osoczu u ośmiu pacjentów z PCD z (+) i po 4 dniach bez (±) suplementacji L-karnityną oraz w grupie kontrolnej (Madsen 2018).....	43
Rysunek 11. Poziomy izoprostanów w moczu pacjentów z MMA i PA w grupie pacjentów na etapie diagnozy, leczonych i kontroli (Ribas 2011).....	55
Rysunek 12. Poziomy di-tyrozyny w moczu pacjentów z MMA i PA w grupie pacjentów na etapie diagnozy, leczonych i kontroli (Ribas 2011).....	56
Rysunek 13. Dynamika zmian stężenia wolnej karnityny (C0), tetradecenoilokarnityny (C14: 1) i innych acylokarnityn u dziecka z niedoborem VLCAD na początku badania, po 2 tygodniach suplementacji L-karnityną i po 1 roku kompleksowego leczenia (Mamedov 2015).....	58

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA):.....	116
---	-----