

INAR

A CERTARA COMPANY

Analiza problemu decyzyjnego 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
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	7
2. Populacja	8
2.1. Wnioskowane wskazanie.....	8
2.2. Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2.1. Acydurie organiczne	8
2.2.2. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych	9
2.3. Etiologia i patogenez.....	10
2.3.1. Acydurie organiczne	10
2.3.2. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych	11
2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny	13
2.4.1. Acydurie organiczne – MA, PA, IVA	13
2.4.2. Acyduria glutarowa typu I.....	14
2.4.3. 3-Metylokrotonyloglicynuria – MCC.....	15
2.4.4. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych	15
2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	19
2.5.1. Acydurie organiczne – MA, PA, IVA	19
2.5.2. Acyduria glutarowa typu I.....	22
2.5.3. 3-Metylokrotonyloglicynuria	22
2.5.4. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych	22
2.6. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby (<i>unmet need</i>)	25
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	25
2.8. Aktualne postępowanie medyczne.....	27
2.9. Informacje o interwencji ocenianej.....	37
2.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji	37
3. Interwencje opcjonalne	39
3.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp	39
3.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej.....	39
3.3. Wybór komparatora i informacje o interwencji opcjonalnej	42
4. Wyniki zdrowotne.....	44
4.1. Punkty końcowe	44
5. Typ badania	45

6.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S)	46
7.	Projekt programu lekowego	47
8.	Piśmiennictwo	51
9.	Spis tabel	55
10.	Spis rysunków	56

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

EKSPERCI KLINICZNI	Miejsce pracy/stanowisko
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: sierpień 2019 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: **NUTRICIA Polska Sp. z o.o.**

INDEKS SKRÓTÓW

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>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>) według Światowej Organizacji Zdrowia
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BIMDG	<i>British Inherited Metabolic Disease Group</i>
CACT	Deficyt translokazy karnityny (ang. <i>carnitine-acylcarnitine translocase deficiency</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</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	<i>European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases</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>)
GCDH	Dehydrogenaz glutarylo-koenzymu A (ang. <i>glutaryl-CoA dehydrogenase</i>)
GC-MS	Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (ang. <i>gas chromatography – mass spectrometry</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
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	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IVA	Kwasica izowalerianowa (ang. <i>isovaleric aciduria</i>)
LC-FOAD	Zaburzenia utleniania długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>long-chain fatty acid oxidation disorders</i>)
LCHADD	Zaburzenia mitochondrialnego utleniania długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency</i>)
MADD	Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA, uogólniony deficyt odwodorowania (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>)
MMA	Kwasica metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i>)
MMS	<i>Mitochondrial Medicine Society</i>
MMS CDWG	<i>Mitochondrial Medicine Society Clinical Directors Working Group</i>
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	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NORD	<i>National Organization of Rare Disorders</i>
OA	Kwasice organiczne (ang. <i>organic acidurias</i>)
PA	Kwasica propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBPN	Program Badań Przesiewowych Noworodków
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
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	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
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>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna. Wnioskowanym wskazaniem jest:

- 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC;
- acyduria glutarowa I – GA I;
- acyduria izowalerianowa – IVA;
- acyduria metylomalonowa – MMA;
- acyduria propionowa – PA;
- deficyty utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, w tym:
 - deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych – LCHADD;
 - deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych – VLCADD;
 - deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego – MTP;
 - deficyt translokazy karnityny - CACT;
 - deficyt transferazy karnityno-palmitynowej, typu II - CPT2
 - deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD,
 - pierwotny deficyt karnityny – CUD,
 - uogólniony deficyt odwodorowania (niedobór dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych) - MADD.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania 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, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanych stanów zdrowotnych.

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

2. POPULACJA

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna, dla którego zostaną wykonane analizy HTA, preparat ten miałby być finansowany w leczeniu 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.

Zgodnie z etykietą produktu L-Karnityna (dane udostępnione przez zamawiającego; data on file) jest ona zalecana do postępowania dietetycznego w schorzeniach wymagających dodatkowej podaży L-karnityny.

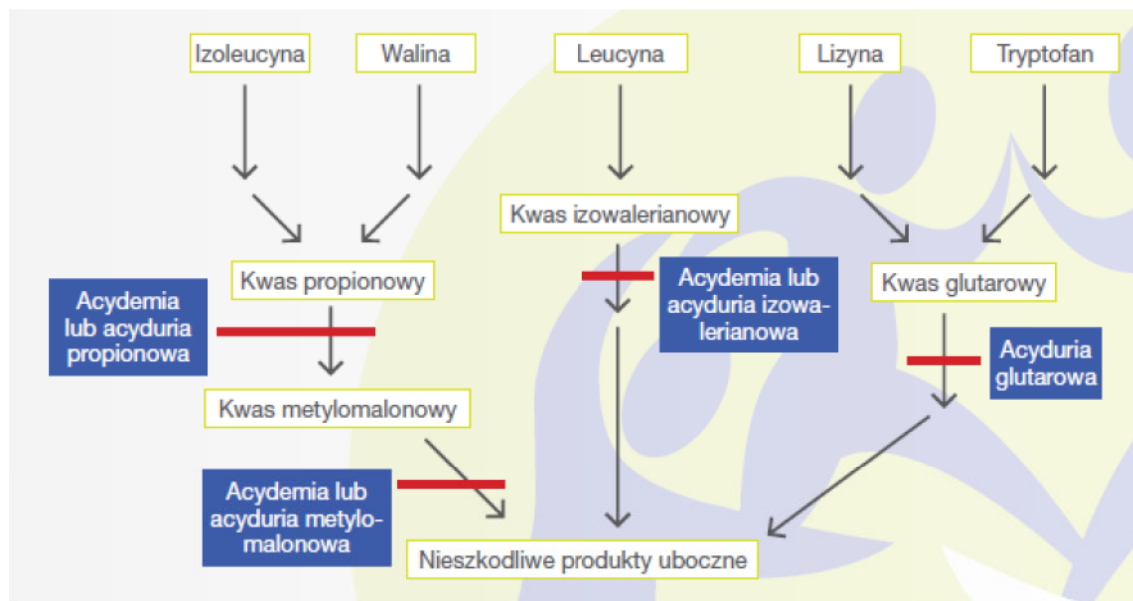
Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest więc zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi.

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

2.2.1. Acydurie organiczne

Acyduriami organicznymi są dziedziczne choroby metaboliczne związane z niedoborem lub brakiem enzymów zaangażowanych w rozkład aminokwasów (izoleucyny, waliny, leucyny, lizyny czy tryptofanu). Brak lub zbyt mała aktywność enzymu na danym etapie szlaku biochemicznego (blok enzymatyczny) skutkuje gromadzeniem się szkodliwych metabolitów pośrednich [79].

Rysunek 1. Bloki metaboliczne występujące w kwasicach organicznych [79]



Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic acidemia*, **MMA**), ICD-10 E71.1, obejmuje grupę autosomalnych recesywnych chorób genetycznych, które wywołane są niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylobenzokoenzymu A (mut) lub defektem metabolicznym jego koenzymu, gładglikozydu kobalaminy (Ado-Cbl). Na podstawie parametrów biochemicznych pacjentów dotkniętych chorobą można wyróżnić izolowane MMA lub MMA z homocysteinurią [5, 54].

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia, PA*), ICD-10 E71.1 jest kwasicą organiczną spowodowaną deficytem karboksylazy propionilo-koenzymu A [5].

Acyduria izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia, IVA*), ICD-10 E71.1 jest kwasicą organiczną wynikającą z niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-koenzymu A [33].

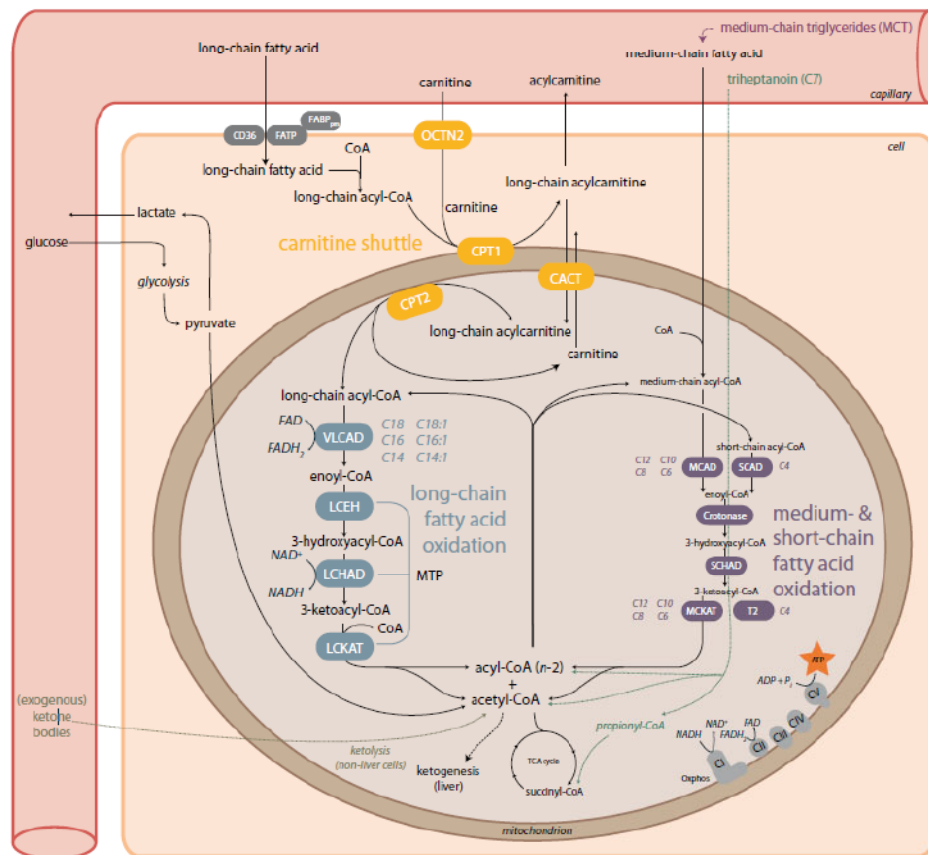
Acyduria glutarowa I (ang. *glutaric aciduria type I, GA I, glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency, GDD*), ICD-10 E72.3, jest kwasicą organiczną spowodowaną niedoborem dehydrogenazy glutarylo-koenzymu A [62].

3-metylokrotonylo-glicynuria (ang. *3-methylcrotonylglycinuria, MCCD*), ICD-10 E71.1, spowodowana jest niedoborem karboksylazy 3-metylokrotonyl-koenzymu A [59].

2.2.2. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych

Mitochondrialne utlenianie kwasów tłuszczowych jest niezbędnym szlakiem wytwarzania energii, zwłaszcza podczas długotrwałego głodzenia i podczas wysiłku fizycznego. Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe są najobficiej występującymi kwasami tłuszczowymi w diecie człowieka. Ponad 15 enzymów bierze udział w utlenianiu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Patogenne mutacje w genach kodujących te enzymy powodują upośledzenie homeostazy wytwarzania energii, co skutkuje gromadzeniem się acylokarnityn o długim łańcuchu [80]. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych to grupa wrodzonych chorób metabolicznych, które prowadzą do akumulacji kwasów tłuszczowych i zmniejszenia metabolizmu energetycznego komórek. Każde zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych jest związane ze specyficznym defektem enzymu w szlaku metabolicznym kwasów tłuszczowych i wpływa na wykorzystanie tłuszczu dietetycznego i zmagazynowanego [66].

Rysunek 2. Schemat mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych u ludzi [80]



Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *medium chain acylCoA dehydrogenase, MCADD*) ICD-10 E71.3, jest wrodzonym defektem mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych [61].

Niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, LCHADD*) oraz **deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego – MTP**, ICD-10 E71.3, jest zaburzeniem mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych [71].

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCADD*), ICD-10 E71.3, jest dziedzicznym zaburzeniem mitochondrialnej beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych [77].

Niedobór dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (ang. *multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency, MADD*), ICD-10 E71.3, Jest zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych i aminokwasów [73].

Deficyt translokazy karnityny (ang. *carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT*) ICD-10 E71.3, zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych wynikające z niedoboru translokazy karnitynoacylokarnitynowej [75].

Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej, typu II (ang. *carnitine palmitoyl transferase type 2 deficiency, CPT 2D*), ICD-10 E71.3, jest spowodowana deficytem enzymu transferazy karnityno-palmitynowej, typu II (CPT2) w fibroblastach lub leukocytach [37].

Pierwotny niedobór karnityny (ang. *systemic primary carnitine deficiency, SPCD*), **CUD**, ICD-10 E71.3 jest potencjalnie letalnym zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych [74].

2.3. Etiologia i patogeneza

2.3.1. Acydurie organiczne

Acyduria metylomalonowa wywołana jest niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, defektem w transporcie lub syntezie jego kofaktora, adenozylo-kobalamina (cblA, cblB lub cblD-MMA) lub niedobór enzymu epimerazy metylmalonylo-CoA. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny [12].

Izolowane MMA jest spowodowane przez mutacje w genie MUT kodującym mutazę metylomalonylo-CoA (mut) lub geny kodujące enzymy odpowiedzialne za wytwarzanie kofaktora 5-dezoksyadenozylkobalaminy (AdoCbl) Mut (MMAA i MMAB). Zidentyfikowano dwie formy zmutowanych apoenzymów - mutacja „mut⁰” odpowiedzialna za pełny niedobór enzymu i „mut-”, odpowiedzialna za częściowy niedobór enzymu. Ci pacjenci nie odpowiadają na leczenie witaminą B12, w przeciwieństwie do pacjentów z defektem w tworzeniu adenozylokobalaminy. Mutaza metylomalonylo - koenzymu A bierze udział w rozkładzie aminokwasów: waliny, izoleucyny, metioniny i treoniny, nienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu do cyklu kwasu trójkarboksylowego. Blok enzymatyczny na tym etapie powoduje podwyższony poziom kwasu metylomalonowego w osoczu. Acyduria metylomalonowa to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego, pochodzącego z katabolizmu izoleucyny i waliny. Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA, konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. W obrazie klinicznym dominuje ciężka postać kwasicy; z kolei w moczu wydalany jest kwas metylomalonowy, którego stężenie stwierdza się również we krwi. W zaburzeniach spowodowanych defektem aktywacji witaminy B12 najczęściej podaje się ją w dużych dawkach. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone

w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych osobników [12, 26]. Acyduria metylomalonowa z homocystynurią (cbLC) jest najczęstszym wrodzonym defektem wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy, spowodowanym mutacjami w genie MMACHC. Osoby z niedoborem cbLC nie syntetyzują AdoCbl i MeCbl, kofaktorów dla mutazy metylmalonylo-CoA i enzymu syntazy metioninowej i w obrazie klinicznym prezentują acidurie metylomalonową i homocysteinurię [54].

Acyduria propionowa jest spowodowana przez niedobór enzymu karboksylazy propionilo-CoA (PCC). Enzym PCC to dodekamer składający się z równej liczby podjednostek alfa i beta. Niedobór PCC jest spowodowany występowaniem mutacji w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodujących alfa i beta podjednostki karboksylazy propionilo-CoA. PCC katalizuje odwracalną, zależną od biotyny konwersję propionilo-CoA do D-metylmalonylo-CoA. Przy prawidłowej funkcji enzymatycznej prekursorzy propiogenne są przekształcane sekwencyjnie z propionilo-CoA do metylmalonylo-CoA do sukcylo-CoA, który jest następnie metabolizowany w cyklu kwasów trikarboksylowych. Reakcje te stanowią kluczową rolę w katabolizmie propionianu, aminokwasów: waliny, izoleucyny, metioniny i treoniny, nienasyconych kwasów tłuszczowych i cholesterolu i włączaniu produktów tych przemian do cyklu kwasu cytrynowego. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny [12, 47].

Kwasica izowalerianowa jest rzadkim autosomalnym recesywnym zaburzeniem metabolicznym charakteryzującym się nieprawidłowym metabolizmem leucyny z powodu niedoboru dehydrogenazy izowalerylo-CoA (IVD). IVD katalizuje przemianę izowalerylo-CoA w 3-metylokrotonylo-CoA. Niedobór enzymu powoduje gromadzenie pochodnych izowalerylo-CoA wykrywanych w moczu i krwi jako koniugaty: izowaleryloglicyna i izowalerylokarnityna (C5) [15].

Gen IVD znajduje się na chromosomie 15q14-15. Analiza molekularna pozwoliła na scharakteryzowanie różnych typów mutacji w tym genie. Jedną z mutacji, 932C> T (A282V), jest szczególnie częsta u pacjentów zidentyfikowanych podczas badań przesiewowych noworodków, charakteryzująca się łagodnym wzrostem stężenia metabolitów, którzy do tej pory pozostawali bezobjawowi. Do tej pory wykryto 470 mutacji. Są one wysoce heterogeniczne i genotypowo-fenotypowe korelacje są ciężkie do uchwycenia [53, 11].

Acyduria glutarowa I jest spowodowana wrodzonym niedoborem enzymu dehydrogenazy glutarylo-koenzymu A (GCDH). GA I jest wynikiem mutacji w genie kodującym GCDH, znajdującym się na chromosomie 19p13.2, odnotowano ponad 200 mutacji w genie kodującym GCDH. Dehydrogenaza glutarylo-koenzymu A jest zaangażowana w szlaki kataboliczne lizyny, hydroksylizyny i tryptofanu. Biochemicznie, GA-I charakteryzuje się akumulacją kwasu glutarowego (GA), kwasu 3-hydroksylglutarowego (3-OH-GA), kwasu glutakonowy (rzadziej) i glutarylokarnityna (C5DC). Na podstawie wydalania metabolitów z moczem zostały zdefiniowane dwie podgrupy pacjentów, tj. pacjenci z wysokim i niskim stężeniem kwasu glutarowego w moczu, jednakże obie grupy wykazują podobne ryzyko rozwoju uszkodzenia prądkowia, zatem nie można wnioskować, że istnieje „łagodny” fenotyp kliniczny [57].

3-metylokrotonylo-glicynuria jest dziedzicznym, dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny zaburzeniem metabolizmu leucyny, wynikającym z niedoboru karboksylazy 3-metylokrotonyl-koenzymu A. Za 3-MCCD odpowiedzialne są mutacje w genach MCCC1 (3q27.1) lub MCCC2 (5q12-q13). Oba geny kodują podjednostki alfa i beta MCCazy, które razem katalizują czwarty etap w szlaku katabolicznym leucyny. Mutacje w tych genach prowadzą do obniżenia lub braku aktywności 3-MCC, co skutkuje gromadzeniem się toksycznych metabolitów przetwarzania leucyny. Choroba charakteryzuje się zmiennym obrazem klinicznym – w okresie niemowlęcym może występować przełom metaboliczny, natomiast u osób dorosłych możliwy jest brak objawów [59].

2.3.2. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych

Niedobór dehydrogenazy acylo-koenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD) jest zaburzeniem mitochondrialnego β -utleniania kwasów tłuszczowych. β -utlenianie kwasów tłuszczowych napędza

wątrobową ketogenezę, główne źródło energii dla tkanek obwodowych po wyczerpaniu zapasów glikogenu podczas długotrwałego głodzenia i okresów wyższego zapotrzebowania na energię.

B-utlenianie kwasów tłuszczowych składa się z czterech kolejnych reakcji katalizowanych przez dwa zestawy enzymów specyficznych dla długości łańcucha. Dehydrogenaza acylo-koenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD) odpowiada za początkowe odwodornienie acylo-CoA o długości łańcucha od czterech do 12 atomów węgla. Niedobór dehydrogenazy acylo-koenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD) spowodowany jest mutacjami w genie ACADM (1p31), który koduje mitochondrialne białko MCAD. Niedobór MCAD osłabia dopływ energii do tkanek obwodowych (energii pochodzącej z ketogenezy), co powoduje większe wykorzystanie i zależność od dostępności glukozy. Metabolity wykrywalne w płynach ustrojowych (krew, mocz, żółć) obejmują średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, odpowiednie estry acyloglicyny i karnityny oraz kwasy dikarboksyłowe. Akumulacja tych metabolitów może powodować uszkodzenie oksydacyjne [61].

Niedobór dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD) wywołany jest mutacjami w HADHA, genie znajdującym się w chromosomie 2p23. Gen ten koduje podjednostkę alfa **trójfunkcyjnego mitochondrialnego kompleksu białkowego (trifunctional protein complex, TFP)**. TFP jest heterooktamerem składającym się z 4 podjednostek alfa i 4 podjednostek beta, kodowanych przez dwa różne geny: gen HADHA (2p23) koduje enzymy LCEH i LCHAD, a gen HADHB (2p23) koduje enzym LCTH. Obecność dwóch mutacji w którymkolwiek z tych dwóch genów powoduje niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego. TFP odpowiada za aktywność hydratazy (LCEH), dehydrogenazy (LCHAD) i oksotiolazy (LCKAT) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. LCHADD jest wynikiem braku aktywności enzymu wchodzącego w skład TFP. U większości osób pochodzenia europejskiego dotkniętych LCHADD stwierdza się homozygotyczną mutację 1528G>C w podjednostce alfa LCHAD, która znajduje się w centrum katalitycznym domeny tego enzymu [71].

Dehydrogenaza acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD), katalizuje początkowy etap mitochondrialnego β -utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych o długości łańcucha od 14 do 20 węgli. Niedobór VLCAD wywołany jest mutacjami w genie ACADVL (17p13.1). Mutacje w tym genie prowadzą do zaburzenia procesu beta-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w mitochondriach [77].

Niedobór dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (MADD) spowodowany jest mutacjami w ETFA (15q23-q25), ETFB (19q13.3-q13.4) i ETFDH (4q32-q35), genach które kodują podjednostki alfa i beta flawoproteiny przenoszącej elektrony (electron transfer flavoprotein, ETF) i oksydoredukatazy ETF-koenzym Q. [73]. Zaburzony transfer elektronów z FAD-zależnych dehydrogenaz na łańcuch oddechowy spowodowany defektem ETF lub deficytem oksydoredukatazy ETF-koenzym Q powoduje nie tylko upośledzenie utleniania kwasów tłuszczowych, ale także zaburza funkcję dehydrogenaz w metabolizmie aminokwasów (np. walina, leucyna, izoleucyna, tyrozyna, lizyna [37].

Translokaza karnitynowo-acylokarnitynowa (CACT) należy do rodziny nośników mitochondrialnych SLC25 i katalizuje transport karnityny i wymianę karnityny / acylokarnityny w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, umożliwiając import długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondriów, gdzie są utleniane na drodze β -oksydacji. Mitochondrialne utlenianie kwasów tłuszczowych stanowi źródło energii podczas długiego postu i długotrwałego wysiłku fizycznego. Białko CACT jest kodowane przez gen SLC25A20, który został zmapowany na chromosomie 3p21.31. Niedobór CACT jest spowodowany wystąpieniem mutacji w genie SLC25A20. CACT jest kluczowym elementem cyklu karnitynowego, regulującego transport długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, gdzie następnie zachodzi ich β -oksydacja. Niedobór CACT powoduje niedostępność długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do β -oksydacji mitochondrialnej i ketogenezy [75].

Transferazy karnityno-palmitynowej, typu II (ang. *carnitine palmitoyl transferase type 2, CPT 2*), stanowi jeden z etapów cyklu karnitynowego, przekształcając acylokarnityny w estry acylo-CoA w mitochondriach. Reakcja katalizowana przez CPT2 jest odwracalna i „dwukierunkowa”, tzn możliwe jest zarówno przekształcanie acylokarnityny w estry acylo-CoA, jak i acylo-CoA w acylokarnityny. Zidentyfikowano około 60 mutacji w genie

CPT2. Skojarzona mutacja c.338C> T (p.S113 L) manifestująca się bardziej osłabionym fenotypem mięśniowym występuje stosunkowo często [80].

Pierwotny niedobór karnityny (CUD), spowodowany jest mutacjami w SLC22A5, genie który znajduje się w chromosomie 5q23.3 i który koduje znajdujący się w błonie komórkowej transportery karnityny, OCTN2. Transporter ten ulega ekspresji w większości tkankach, w tym w hodowlach fibroblastów, limfocytów, komórkach mięśniowych, nerkowych, jelitowych i sercowych. OCTN2 jest niezbędny do transportu karnityny przez błonę komórkową, a L-karnityna jest niezbędna do transportu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondriów, gdzie ulegają beta-oksydacji. Jeśli tłuszcz nie jest dostępny, zużywana jest glukoza (co prowadzi do hipoglikemii) i tłuszcz jest uwalniany z tkanki tłuszczowej. Uwolniony tłuszcz jest gromadzony w wątrobie, sercu i mięśniach szkieletowych, prowadząc do stłuszczenia wątroby i miopatii lipidowej [74].

2.4. Rozpoznanie i obraz kliniczny

2.4.1. Acydurie organiczne – MA, PA, IVA

Rozpoznanie najczęściej następuje podczas pierwszego zdarzenia dekompensacji w okresie noworodkowym. Opiera się ono na prezentacji klinicznej i na analizie kwasów organicznych w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Często objawy kwasicy organicznych u noworodków są błędnie interpretowane jako sepsa, encefalopatia niedotlenieniowo - niedokrwienna lub zatrucie lekami (podawanymi matce w czasie porodu). Stąd u noworodków w ciężkim stanie klinicznym i / lub podejrzeniem sepsy, kwasicy organiczne należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej. Diagnostykę w kierunku kwasicy organicznych należy przeprowadzić u każdego noworodka /dziecka u którego wystąpiła:

- kwasica metaboliczna (z podwyższoną luką anionową),
- podwyższony poziom mleczanów,
- hiperamonemia,
- leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość,
- ciała ketonowe w moczu [26, 47].

Badania obejmują oznaczanie organicznych kwasów w moczu, aminokwasów we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym, profil acylokarnityn w suchej kropli krwi i całkowitej osoczowej homocysteiny która umożliwia różnicowanie między różnymi typami MMA. Poziom kwasu propionowego jest podwyższony w kwasicy metylomalonowej i propionowej. Kwas metylomalonowy nie jest podwyższony w PA i tym samym pozwala rozróżnić MMA od PA za pomocą analizy kwasów organicznych w moczu. W profilu acylokarnityny propionylkarnityna jest podwyższona, ale nie jest ona specyficzna i nie pomaga odróżnić MMA i PA. Metylocytrynian i kwas 3-hydroksypropionowy są obecne w obu zaburzeniach. W MMA podwyższona jest metylomalonylokarnityna (izomer C4DC), natomiast w PA propionylglicyna, tiglylglicyna, 3-hydroksy-2-metylu, oraz 2-metyloacetoctan. Analiza aminokwasów zwykle wykazuje podwyższone stężenia glicyny i lizyny we krwi, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. Brak niedokrwistości megaloblastycznej ze zwiększoną MCV i podwyższona homocysteina w osoczu różnicuje MMA z niedoboru witaminy B12 od zaburzeń wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy Oznaczanie liczb nieparzystych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (OLCFA) w błonach erytrocytów lub osoczu stanowi dodatkową diagnostykę i jest wykonywana tylko w nielicznych przypadkach [14].

W kwasicy izowalerianowej znacznie podwyższony jest poziom izowalerylokarnityny we krwi i izowaleryloglicyny w moczu. Wolny kwas izowalerianowy we krwi podczas epizodów ostrej dekompensacji metabolicznej może osiągnąć wartości kilkaset razy wyższe niż normy, nie przekłada się to na wartość diagnostyczną z powodu szybkiego sprzęgania z innymi związkami. Charakterystyczny zapach „spoconych stóp” występuje u niemal wszystkich pacjentów w chwili rozpoznania. Tandemowa spektrometria mas (MS / MS) i obliczenie stosunku

izowalerylokarnityna do oktanoilokarnityny, butyrylokarnityny lub propionylkarnityny we krwi jest obecnie wykorzystywana do wykrywania IVA zanim wystąpią objawy kliniczne [53].

Klasyczne kwasice organiczne należy odróżnić od zaburzeń cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle disorders*, UCD). W przebiegu tych schorzeń występują objawy neurologiczne i hiperamonemia. Obecność kwasicy metabolicznej i ketonurii sugeruje kwasicę organiczną, podczas gdy kwasowica oddechowa często występuje w UCD. W diagnostyce różnicowej ważne jest również wykluczenie hiperglikemii nieketonowej [17].

Tabela 1. Podsumowanie różnic w parametrach diagnostycznych kwasic organicznych (PA i MMA) i zaburzeń cyklu mocznikowego [17]

Oznaczenie	Kwasica propionowa / metylomalonowa	Zaburzenia cykl mocznikowego
Hiperamonemia	+/++	++
Kwasica	+	+/-
Ketonuria	++/+++	-
Hipoglikemia	+/-	-
Podwyższony poziom mleczanów	+	-
Podwyższony poziom AST i ALT	+/-	+
Podwyższony poziom kwasu moczowego	+	-
Obniżona liczba krwinek czerwonych	+	-

Jako uzupełnienie wykonuje się oznaczenia mutacji genetycznych związanych z występowaniem kwasic z potwierdzeniem występowania danych mutacji u rodziców dziecka w celu potwierdzenia rozpoznania i / lub pomiar aktywność enzymów w leukocytach lub hodowlach fibroblastów [26, 47].

2.4.2. Acyduria glutarowa typu I

Acyduria glutarowa typu I może być zidentyfikowana poprzez badania przesiewowe noworodków. Diagnostycznie istotnym metabolitem jest glutarylokarnityna. Szacowana wrażliwość na badania przesiewowe noworodków w kwasicy glutarowej typu I wynosi 95%. Najczęściej przeprowadza się analizę moczu (i/lub krwi) metodą chromatografii gazowej / spektrometrii masowej. Podejrzanie acydurii glutarowej typu I stanowi podwyższona ilość kwasu glutarowego i kwasu 3-hydroksyglutarowego w moczu /krwi. Alternatywnie, można analizować stężenia w moczu glutarylokarnityny za pomocą tandemowej spektrometrii mas. Jedynym wiarygodnym potwierdzeniem kwasicy glutarowej typu I jest identyfikacja mutacji powodujących zmiany w genie GCDH (~ 98% czułości) i / lub wykazanie niskiej lub braku aktywności dehydrogenazy glutarylo-CoA (w leukocytach lub fibroblastach). W przeciwieństwie do defektów cyklu mocznikowego i klasycznych acydurii organicznych, acyduria glutarowa typu I nie powoduje zmian aminokwasowych w osoczu ani dekompensacji metabolicznej z hiperamonemią, kwasicą metaboliczną i podwyższonym poziomem mleczanów i ciał ketonowych [62]. GA I jest często błędnie rozpoznawana. Kliniczna i biochemiczna diagnostyka różnicowa obejmuje zapalenie mózgu, zespół Reye'a, rodzinną niemowlęcą obustronną martwicę zlokalizowaną w prążkowie, rodzinne wielkogłowie, parkinsonizm po zapaleniu mózgu, dystoniczne porażenie mózgu, zespół bitego dziecka z przewlekłym wysiękiem podtwardówkowym, zespół nagłej śmierci niemowlęcia oraz uszkodzenie mózgu wywołane szczepieniem, acydurie propionowa i metylomalonową, uogólniony niedobór odwodorowania (niedobór wielu dehydrogenaz acylo-CoA - „kwasica glutarowa typ II”) i kwasica glutarowa typu III. Badania prenatalne można przeprowadzić wykonując badanie genetyczne i analizę enzymatyczną GCDH kosmówki lub poprzez pomiar poziomu GA w płynie owodniowym w rodzinach obarczonych ryzykiem. Konieczne jest badanie genetyczne do potwierdzenia diagnozy prenatalne [63].

2.4.3. 3-Metylokrotonyloglicynuria – MCC

Badania przesiewowe noworodków za pomocą tandemowego spektrometru mas wykazuje zwiększenie C5-hydroksy acylokarnityny w kropli krwi. Analiza kwasów organicznych w moczu pokazuje podniesiony poziom kwasu 3-hydroksyzowalerianowego i 3-metylokrotonyglycyny. Poziom karnityny w surowicy może być obniżony. Pomiary w limfocytach i fibroblastach wykazują niską aktywność 3-MCC aż po jej brak, podczas gdy inne enzymy karboksylazy mają normalną aktywność. Wyniki badań laboratoryjnych w czasie ostrego kryzysu metabolicznego obejmują kwasicę metaboliczną, hipoglikemię, a w niektórych przypadkach łagodną hiperamonemię. Molekularne badania genetyczne identyfikujące dwa allele powodujące chorobę potwierdzają rozpoznanie [60].

2.4.4. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych

Wraz z rozwojem bardzo wrażliwych technik opartych o spektrometrię mas, określenie profili acylokarnityny we krwi, moczu lub suchej kropli krwi, szybkie badania przesiewowe stały się dostępne. Nieprawidłowości w profilu acylokarnityn są bardziej wyraźne podczas epizodów dekompensacyjnych, jednak mogą być w normie u pacjentów bezobjawowych. Oprócz analizy we krwi i moczu, profilowanie acylokarnityny można również wykonać w hodowlach fibroblasty po teście obciążenia kwasem tłuszczowym. Większość niedoborów utleniania kwasów tłuszczowych daje charakterystyczny profil acylokarnityny [80].

Profil acylokarnityny osobników z **niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych** charakteryzuje się nagromadzeniem acylokarnityn C6, C8, zwiększonym stosunkiem acylokarnityny C8/C10 i nieprawidłowymi wynikami zawartości kwasów organicznych w moczu, tj. kwasów dikarboksylowych o długości łańcucha od C6 do C10, heksanoiloglicyny i suberyloglicyny. Ostateczne potwierdzenie rozpoznania uzyskuje się przez analizę mutacji. Rozpoznanie różnicowe obejmuje inne wady mitochondrialnej beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, w tym niedobór dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych [70].

Przy niedoborze **dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych** analiza kwasów organicznych w moczu wykazuje kwasicę C6–C14 (hydroksy) dikarboksylową. Oznaczenie pochodnych acyloowych karnityny we krwi ujawnia zwiększone ilości długołańcuchowych cząsteczek hydroksyacylokarnityny (C14-OH, C16-OH, C18-OH i C18: 1-OH). Rozpoznanie potwierdza się analizą molekularną genu HADHA, która często wykazuje homozygotyczność pod względem mutacji 1528G>C. Oznaczenie aktywności enzymatycznej w hodowlach fibroblastów lub limfocytów wykazuje izolowany niedobór aktywności dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Rozpoznanie różnicowe obejmuje niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, (ang. *mitochondrial trifunctional protein deficiency*, TFPD) jest klinicznie nieodróżnialne od LCHADD [71]. Przy **niedoborze mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego** analiza kwasów organicznych w moczu może wykazać acydurię C6–C14 (hydroksy) dikarboksylową, a badanie poziomu pochodnych acyloowych karnityny we krwi często ujawnia podwyższone poziomy długołańcuchowych hydroksyacyloowych pochodnych karnityny (C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18: 1-OH). Obserwuje się obniżoną aktywność przynajmniej dwóch (a zazwyczaj wszystkich trzech) enzymów [hydratazy (LCEH), dehydrogenazy (LCHAD) i oksotiolazy (LCKAT) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych] w hodowlach fibroblastów. Badania molekularne wykazujące bialleliczne nie1528C>G mutacje w genie HADHA lub bialleliczne mutacje w genie HADHB potwierdzają rozpoznanie [72].

Nieprawidłowe metabolity, które najczęściej wykazuje analiza profilu acylokarnityny przy **niedoborze bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych**: C14: 1, C14: 2, C14 i C12: 1, przy czym akumulacja C14: 1 stanowi najważniejszy marker, który pochodzi z częściowego rozkładu kwasu oleinowego (C18: 1w9). Kompleksowa analiza profilu acylokarnityny w suchej kropli krwi przy użyciu tandemowej spektrometrii mas i pomiar estrów acylokarnityny o łańcuchu prostym C4-C20, estrów 3-hydroksyacylokarnityny i nienasyconych estrów acylokarnityny jest najbardziej miarodajna w okresie stresu metabolicznego, takich jak post. Pomiar aktywności dehydrogenazy bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w fibroblastach i limfocytach mogą być użyte

do potwierdzenia diagnozy [77]. Rozpoznanie VLCADD potwierdza się wykazując obecność dwóch patogenicznych mutacji w ACADVL [78].

Badanie kwasów organicznych w moczu przy **uogólnionym deficycie uwodornienia** (deficyt wielu dehydrogenaz) zwykle wykazuje różne kombinacje podwyższonych stężeń kwasów dikarboksylovych, kwasu glutarowego, etylomalonowego, 2-hydroksyglutaranu i koniugatów glicyny. W profilu pochodnych acylovych karnityny we krwi podwyższona jest zawartość związków o długości łańcucha C4–C18, ale ponieważ u chorych może wystąpić znaczny niedobór karnityny, może to ograniczyć stopień nasilenia tych nieprawidłowości. Po inkubacji fibroblastów z kwasem palmitynowym wyniki analizy ciągu beta-oksydacji kwasów tłuszczovych oraz stężenia pochodnych acylovych karnityny są z reguły nieprawidłowe. Nieprawidłowości metaboliczne obejmują kwasicę mleczanową ze zwiększoną kwasicą metaboliczną w postaci luki anionowej, hipoketotyczną hipoglikemią i hiperamonemią. Może występować zapach „spoconych stóp” kwasu izowalerianowego. Badanie kwasu organicznego w moczu wykazuje podwyższenie poziomu kwasu etylomalonowego, kwasu glutarowego, kwasu 3-hydroksyizowalerianowego, kwasu mlekowego, średnio- i długołańcuchovych kwasów dikarboksylovych oraz izowaleryglicyny, izobutyryloglicyny i 2-metylobutyryloglicyny [89].

Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej, typu II jest najczęściej rozpoznawany w okresie dorastania lub dorosłości z powodu nietolerancji wysiłku i epizodów rabdomiolizy z towarzyszącym ryzykiem niewydolności nerek. Istnieje rzadka, ciężka prezentacja postaci noworodkowej, w której niemowlęta mają liczne wady wrodzone (faza dysmorficzna, dysgeneza nerek, wady rozwojowe neuronów), hipotonia, kardiomiopatia, zaburzenia rytmu, drgawki, które to zaburzenia mogą spowodować śmierć już w pierwszych dniach życia [89]. Wyniki badań labolatoryjnych ujawniają hiperamonemię, kwasicę metaboliczną, hipoketozę, hipoglikemia z podwyższonym poziomem CK. W badaniach przesiewovych noworodków przeprowadzonych metoda MS/MS w suchej kropli krwi widoczny jest nieprawidłowy profil acylokarnityny - zwiększony stosunek (C16pC18: 1) / C2. Diagnoza jest potwierdzona testem enzymatycznym w fibroblastach lub analizą DNA [81].

Pacjenci z **niedoborem translokazy karnityny** w profilu acylokarnityny wykazują podwyższenie karnityn C16, C18 i C18: 1. Stwierdza się także nieswoistą acydurię dikarboksylovą. Wyniki z NBS i diagnozy z acylokarnityny osocza powinny być potwierdzone przez sekwencjonowanie DNA (SLC25A20) i/lub oznaczanie aktywności enzymatycznej w hodowlach fibroblastów lub limfocytów, ponieważ profile acylokarnityny są identyczne z niedoborem palmitoilotransferazy karnityny typu 2 (CPT2D) [80].

Kluczowym elementem diagnozy **pierwotnego deficytu karnityny** jest pomiar poziomów karnityny w osoczu. Stwierdzenia się bardzo niskie stężenia karnityny wolnej i całkowitej (< 5–10 $\mu\text{mol/L}$). Diagnozę potwierdza się poprzez wykazanie istotnie zmniejszonego transportu karnityny w fibroblastach skóry pacjenta lub białelicznych patogennych mutacji w genie SLC22A5. W mięśniach i wątrobie stwierdza się miopatię lipidową ze spichrzeniem tłuszczu w mikropęcherzykach oraz podwyższone aktywności transaminaz i hiperamonemię. Obserwuje się także znaczną utratę karnityny w moczu nawet przy bardzo małych jej stężeniach w osoczu i tkankach [74].

Podsumowanie dotyczące diagnostyki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Podsumowanie diagnostyki [34]

Schorzenie	Krew – oznaczenie metodą MS/MS	Mocz – oznaczenie kwasów organicznych metodą GC/MS	Osocze – oznaczone aminokwasy	Badania molekularne	Diagnostyka różnicowa
PA	↓ karnityna, ↑ glicyna, ↑alanina ↑ propionylkarnityna (C3),	↑ kwas 3-OH-propionowy, ↑ kwas metylocytrynowy, ketonuria	↑ glicyna, ↑alanina	geny PCCA i PCCB	zaburzenia metabolizmu biotyny, hiperglicynemia nieketotyczna
MMA	propionylkarnityna (C3)	↑ kwasy metylmalonowy, 3-OH-propionowy, metylocytrynowy	↑ glicyna, ↑alanina	analiza genu MUT i innych genów zaangażowanych w metabolizm kobalaminy	zaburzenia metabolizmu kobalaminy, niedobór witaminy B12
IVA	↑↑ izowalerykarnityna (C5), ↑C5/C2	↑↑ izowaleryloglicyna, kwas 3-OH-izowalerianowy		analiza genu IVD, częsta mutacja 932C>T (A282V) wykrywana w badaniach przesiewowych w 47% zmutowanych alleli	
GA I	↑C5DC, ↑C5-DC/C8, ↓C0	↑Kwas glutarowy, kwas 3-OHglutarowy		Analiza genu GCDH	deficyt wielu dehydrogenaz acylo CoA = acyduria glutarowa typu II
MCC	↑↑C5OH, ↓ wolna karnityna (C0)	↑↑ kwas 3-OH-izowalerianowy, 3-metylokrotonyloglicyna: ↓ karnityna			
MCADD	Acylokarnityny ↑C8, ↑C6, ↑ stosunek C8/C10	kwasy dwukarboksylowe C6-C10, suberyloglicyna, heksanologlicyna.			Inne deficyty utleniania kwasów tłuszczowych (MADD)
LCHADD+MTP	↑ Hydroksypochoodne C14-OH, C16-OH, C18-OH, C18:1-OH	kwasy (hydroksy-) dwukarboksylowe C6-C14.		analiza genu HADHA	niedobór mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego a LCHADD
VLCADD	Acylokarnityny: ↑ C14:1, stosunek C14/C12:1	kwasy dwukarboksylowe C6-C14		VLCAD w leukocytach	
MADD (GA II)	↑ wszystkie C4-C18 pochodne.	↑ kwasy mlekowy, glutarowy, etylmalonowy, kwasy dwukarboksylowe.			
CPT 2	↓ Całkowita karnityna, 40-80% acylokarnityny; ↑ stosunek (C16+C18)/C2	brak zmian/nieswoista acyduria dwukarboksylowa		Analiza genu CPT2 (transferazy karnityno-palmitynowej typu II) z częstą mutacją S113L, pozostałe mutacje występują sporadycznie	
CACT	↓ ↓ Całkowita karnityna, acylokarnityny:	ew. acyduria dwukarboksylowa			

<p>CUD</p>	<p>↑↑ C16, C18, C18:1, ↓wolna karnityna</p> <p>↓↓karnityna, acylokarnityny: (zwykle ↓↓wszystkie pochodne</p> <p>brak (lub mało) kwasów dwukarboksylowych</p> <p>↓↓↓ wolna i całkowita karnityna (<5-10% normy)</p>
------------	---

Diagnostyka 3-metylokrotonylo-glicynurii, acydurii glutarowej I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficytów utleniania kwasów tłuszczowych: deficytu dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-CoA średniołańcuchowych, długołańcuchowych i bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficytu mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, deficytu translokazy karnityny, deficytu transferazy karnityno-palmitynowej typu II, pierwotnego deficytu karnityny, uogólnionego deficytu odwodorowania jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022 [37].

2.5. Przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

2.5.1. Acydurie organiczne – MA, PA, IVA

W większości przypadków początek choroby następuje w okresie noworodkowym, ale może również wystąpić późniejsza prezentacja i wystąpienie objawów w pierwszych latach życia. Objawy kliniczne są niespecyficzne. W postaci o początku w okresie noworodkowym objawy manifestują się już w drugim dniu życia (w ciągu dwóch tygodni w przypadku IVA). Następuje gwałtowne pogorszenie ogólnego stanu klinicznego, objawy postępują od niespecyficznych, takie jak słabe ssanie, odmowa jedzenia, wymioty, nadmierna utrata wagi, wzdęcia brzucha, po szybko postępujące neurologiczne manifestacje. Należy do nich uogólnione hipotonia, letarg i drgawki. Przy braku odpowiedniego leczenia, pacjenci przechodzą w stan śpiączki z obrzękiem mózgu, następuje niewydolność oddechowa, hipotermia. Może nastąpić zgon w ciągu kilku dni lub rozwinąć się trwałe uszkodzenie mózgu. Podczas prezentacji objawów klinicznych wyniki badań laboratoryjnych wskazują na utrzymującą się kwasicę metaboliczną, ketozę, luka anionową i hiperamonemię. Ponieważ rokowanie jest silnie uzależnione od czasu trwania śpiączki i szczytowego stężenia amoniaku we krwi, pacjenci muszą być szybko zdiagnozowani i leczeni [14].

Początek choroby przejawiający się w okresie noworodkowym związany jest z najcięższym przebiegiem i najslabszym rokowaniem. Chorzy z podtypem cblB mają wyższy wskaźnik śmiertelności i powikłań neurologicznych niż ci z podtypem i cblA [56].

Pacjenci z łagodniejszymi postaciami izolowanego MMA (mut- lub zaburzenia kobalaminy A (cblA) lub B (cblB) [26], lub PA mogą nie przejawiać objawów klinicznych do późnej fazy niemowlęctwa, dzieciństwa lub dorastania [47]. Chociaż definicja wczesnego i późnego początku nie pozostaje dokładnie określona w ramach OA, Heringer i inni klasyfikują późną chorobę w przypadku wystąpienia pierwszych objawów klinicznych poza okresem noworodkowym (pierwsze 30 dni życia) [22].

W późnych postaciach, obraz kliniczny jest bardziej zmienny, począwszy od stanu zagrożenia życia, encefalopatii, po obraz przerywany lub przewlekłe objawy. Należą do nich sporadyczne ataksją, zaburzenia behawioralne, zaburzenia odżywiania z selektywną odmową przyjmowania pokarmów bogatych w białko, anoreksja, nawracające wymioty, jak również opóźnienie neurorozwojowe. Nawroty są zwykle wyzwalane przez stresujące wydarzenia, które stymulują endogenne katabolizm lub nadmierne przyjmowanie pokarmów bogatobiałkowych. Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby [12].

Zarówno w okresie noworodkowym, jak i w latach późniejszych, przebieg kliniczny jest zdominowany przez ryzyko ponownego wystąpienia zagrażających życiu epizodów dekompensacji metabolicznej. Częstotliwość dekompensacji metabolicznych jest najwyższa we wczesnym dzieciństwie, a następnie maleje wraz z wiekiem. Wczesne oznaki dekompensacji, jak odmowa przyjmowania pokarmów, wymioty i ketonie należy niezwłocznie rozpoznać i wdrożyć odpowiednie postępowanie, ponieważ reprezentują one potencjalnie śmiertelne zagrożenie lub ryzyko nieodwracalnych uszkodzeń neurologicznych. Mimo wdrożenia postępowania opartego na najlepszych praktykach, w tym na diecie ograniczonej w białko, suplementacji karnityną (i/lub glicyna w IVA), ci pacjenci często doświadczają dekompensacji metabolicznej podczas łagodnej choroby wirusowej lub innych zdarzeń, które powodują stres fizyczny lub emocjonalny, takich jak zabiegi chirurgiczne lub interwencyjne. Ograniczone doniesienia wskazują, że u pacjentów może nie utrzymać się wystarczająca odpowiedź

humoralna, aby zwalczyć infekcję wirusową. W przypadku chorób współistniejących, zwykle wykazują mdłości i wymioty, postępującą anoreksję, encefalopatię, w badaniach laboratoryjnych prezentują kwasicę metaboliczną, ketonurię, hiperamonemia, pancytopenia i zaburzenia elektrolitowe [12, 14].

Tabela 3. Prezentacja objawów klinicznych w postaci ostrej i przewlekłej kwasicy propionowej i metylomalonowej [5]

Postać ostra	Postać przewlekła
Obraz kliniczny jak w przebiegu sepsy, niewydolność oddechowa, hiperwentylacja	Częste epizodyczne charakterystyczne objawy
Układ nerwowy zmiany poziomu świadomości – od letargu i senności do śpiączki, ostra encefalopatia, napady padaczkowe, zaburzenia poruszania (częstsze w PA), występowanie epizodów podobnych do udarów,	Układ nerwowy hipotonia, opóźnienie w rozwoju (trudności w uczeniu się, niepełnosprawność intelektualna) zaburzenia poruszania, dystonia, napady padaczkowe, zanik nerwu wzrokowego, objawy psychiczne (halucynacje, ataki psychotyczne),
Układ pokarmowy Wymioty, zaburzenia w przyjmowaniu pokarmów	Układ pokarmowy Nawracające wymioty z kwasicą ketonową, atypowe zachowania żywieniowe (anoreksja), brak prawidłowego rozwoju, zaparcie, zapalenie trzustki
Zaburzenia hematologiczne neutropenia, pancytopenia	Zaburzenia hematologiczne neutropenia, pancytopenia, wtórna hemofagocytoza
Układ sercowo – naczyniowy ostra niewydolność serca (głównie związana z występowaniem kardiomiopatii) arytmie	Układ sercowo – naczyniowy kardiomiopatie, wydłużony odstęp QT w zapisie EKG
	przewlekła niewydolność nerek (częstsza w MMA), zapalenie skóry, utrata słuchu

Najczęstsze powikłania wtórne:

- opóźnienie intelektualne. Częstość występowania niepełnosprawności intelektualnej waha się od około 35% do 76% w zależności od kohorty [13, 15, 16].
- zmiany w obrębie zwojów podstawy czaszki. Pacjenci z PA są predysponowani do wystąpienia zmian w obrębie podstawy czaszki, zwłaszcza podczas epizodów ostrej encefalopatii lub niestabilności metabolicznej. Zmiany mogą być poprzedzone ostrym epizodem przypominającym udar i manifestują się jako zmieniony stan psychiczny, dystonia lub hemiplegia [32, 35].
- napady drgawkowe odnotowano w 13% -53% i nieprawidłowościach EEG u 40% -63% osób z PA [47].
- niewydolność nerek; wszyscy pacjenci z izolowaną kwasicą metylomalonową, nawet z łagodną postacią, są zagrożeni rozwojem niewydolności nerek [30].
- kardiomiopatia jest częstym powikłaniem PA. Częstość występowania wahała się między 7% a 24% w różnych kohortach [18]. Wiek rozpoznania PA, częstość dekompensacji metabolicznej i resztkowa aktywność enzymatyczna nie koreluje z obecnością / brakiem kardiomiopatii u osób z PA [18]. Kardiomiopatia może prowadzić do niewydolności serca i może być związana z nagłą śmiercią.
- nieprawidłowości rytmu serca. Przedłużony odstęp QT jest często wykrywany u osób z PA [47]. Może to być związane z omdleniem, arytmia i zatrzymaniem akcji serca [15].
- zapalenie trzustki (opisywane u 3% -18% osób) może być nawracające i może występować z anoreksją, nawracające nudności i bóle brzucha [15]. U niektórych osób nawracające zapalenie trzustki może prowadzić do cukrzycy insulinozależnej.

- system odpornościowy. Wczesne dane retrospektywne sugerują wysoką częstość nawracających infekcji u 60% -80% pacjentów [47]. Czynniki predysponującymi do powikłań chorób zakaźnych jest dysfunkcja immunologiczna wywołana przez metabolity kwasu propionowego, cewniki założone na stałe (np. linie centralne), częste hospitalizacje i potencjalne niedobory żywieniowe spowodowane przez modyfikację diety.
- neuropatia nerwu wzrokowego występuje w 11% -25%. Początek neuropatii wzrokowej może być ostry lub podstępny; dalsze pogorszenie może wystąpić podczas dekompensacji metabolicznej wywołanej infekcją lub zabiegiem chirurgicznym [17].

Tabela 4. Częstość występowania objawów obserwowanych w MMA/PA [5]

Objaw	Częstość występowania	
	MMA	PA
Opóźnienie w rozwoju	25-65%	59-100%
Encefalopatia	Częsta podczas przełomów metabolicznych	21-30%
Hipotonia	Brak danych	56-100%
Napady drgawkowe / padaczka	16-53%	25-53%
Zaburzenia ruchu	30-45%	40%
Metaboliczne incydenty udaropodobne i zmiany w jądrach podstawnych	do 35%	>10 przypadków
Zanik nerwu wzrokowego	Pojedyncze przypadki	>10 przypadków
Objawy neuropsychiatryczne	rzadkie	rzadkie
Przewlekła niewydolność nerek	28-47%	4 przypadki
Kardiomiopatia	Kilka przypadków	9-23%
Wydłużony odstęp QTc	Nie odnotowano	37 przypadków
Zapalenie trzustki	22 przypadki	7 przypadków
Niedobór odporności	rzadkie	rzadkie

Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem pacjentów z odpowiedzią na witaminę B12 (głównie MMA cblA), którzy, jeśli zostaną zdiagnozowani i leczeni w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania. Wczesne wykrycie i szybkie wprowadzenie leczenia zmniejsza śmiertelność w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Stałe monitorowanie stanu pacjenta i ścisłe przestrzeganie zaleceń dotyczących diety pozwala zmniejszyć liczbę ostrych przełomów przebiegających z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego. Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z cierpiących na kwasice organiczne wciąż pozostaje wysoki. Opóźnienie rozwojowe i późne powikłania mogą być nadal widoczne pomimo wdrożenia odpowiedniego postępowania. Nadmierne ograniczenie spożycia białka, zarówno w postaci białka naturalnego jak również w postaci preparatów białkowych z obniżoną zawartością aminokwasów propiogennych, prowadzi do niedoborów składników odżywczych i przekłada się na nieprawidłowości w rozwoju pacjenta. Niedożywienie wraz z niedoborem białka stanowi poważny czynnik ograniczający u pacjentów z kwasicami organicznymi. Przedłużone niedożywienie u małych dzieci może mieć wpływ na stan psychiczny i może prowadzić do trwałego zahamowania wzrostu. Pacjenci z kwasicami organicznymi są narażeni na choroby kości, zwłaszcza osteopenię i osteoporozę [55].

2.5.2. Acyduria glutarowa typu I

Dzieci z kwasicą glutarową typu I często wykazują skutki choroby począwszy od ostatniego trymestru ciąży. U tych noworodków badanie MRI wykazuje szereg nieprawidłowości, jednakże mają one dobre rokowanie a wykryte nieprawidłowości mogą normalizować się z czasem. Oprócz sporadycznej drażliwości, łagodnej hipotonii i lekkiego opóźnienia ruchowego, typowe dziecko z GA I zazwyczaj nie wykazuje początkowo zaburzeń neurologicznych. Makrocefalia może wystąpić u 75% pacjentów.

Bez wczesnej diagnozy i rozpoczęcia leczenia, u około 90% nieleczonych dzieci, w wieku 3-36 miesięcy nastąpi pierwszy przełom encefalopatyczny (najczęściej spowodowany przez współistniejącą chorobę gorączkową, szczerzenie lub interwencję chirurgiczną), który skutkuje ostrym uszkodzeniem prądkowia. U niektórych pacjentów uszkodzenie prądkowia może wystąpić bez wcześniejszego kryzysu encefalopatycznego. Ten podtyp choroby, sugeruje się, że jest to typ podstępnego początku. Uszkodzenie prądkowia powoduje charakterystyczny obraz złożonych zaburzeń ruchowych, które najlepiej opisać jako uogólnioną dystonię i hipotonię osiową. U pacjentów symptomatycznych często stwierdza się dyskinezę ustno-twarzową skutkującą problemami z karmieniem. Dzieci z ciężką dystonią często stają się nieruchoma i traci wcześniej nabyte umiejętności motoryczne [62]. Z wiekiem (>6 lat) i przy odpowiednim leczeniu przełomów encefalopatycznych mija. Rokowanie zależy od w porę postawionego rozpoznania a w konsekwencji podjętego leczenia i postępowania. Obecnie uważa się niedobór dehydrogenazy glutarylo-CoA za chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć [63].

2.5.3. 3-Metylokrotonyloglicynuria

Obraz kliniczny 3-metylokrotonyloglicynurii wykazuje znaczną zmienność, nawet wśród członków jednej rodziny. Często przebiega bezobjawowo; wiele noworodków zdiagnozowanych dzięki rozszerzonym badaniom przesiewowym pozostaje bezobjawowych. Większość nawet symptomatycznych pacjentów wykazuje prawidłowy wzrost i rozwój aż do pojawienia się ostrego przełomu metabolicznego, który następuje zazwyczaj po łagodnej infekcji, głodówce lub wprowadzeniu diety bogatobiałkowej. Najczęściej pierwszy epizod dekompensacji ma miejsce między 2-33 miesięcy. Do objawów należą wymioty, śpiączka i bezdech. Rzadko obserwuje się zaburzenia neurologiczne (np. udar metaboliczny, niedowład połowiczny i encefalopatię), osłabienie, zmniejszenie napięcia mięśniowego i opóźnienie rozwojowe. Pomiedzy epizodami przełomu metabolicznego pacjenci zwykle są bezobjawowi; niektórzy pacjenci pozostają bezobjawowi przez całe życie. Epizod dekompensacyjny w wieku dorosłym może przejawiać się osłabieniem i zmęczeniem [60].

2.5.4. Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych

Osoby z **niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych** wydają się zdrowe po urodzeniu i zwykle pozostają asymptomatyczne do wieku od trzech do 24 miesięcy, chociaż prezentacja w wieku dorosłym jest również możliwa. W odpowiedzi na stres metaboliczny, np. przedłużający się głód (np. odstawienie niemowlęcia od karmienia w nocy) lub współistniejące i częste infekcje (np. wirusowe infekcje przewodu pokarmowego lub górnych dróg oddechowych), które zazwyczaj powodują utratę apetytu i zwiększone zapotrzebowanie na energię podczas gorączki, następuje przełom metaboliczny objawiający się wymiotami i letargiem, które mogą szybko przejść w śpiączkę i śmierć. Przy braku wcześniejszej diagnozy, co najmniej 18% osób dotkniętych chorobą umiera podczas pierwszego kryzysu metabolicznego. Objawem ostrej dekompensacji jest zwykle hepatomegalia, hipoketotyczna (niekoniecznie nieketotyczną) hipoglikemia, zwiększona luka anionowa, hiperurykemia, podwyższone aminotransferazy wątrobowe i łagodna hiperamonemia. Osoby z klasycznym niedoborem MCAD są zagrożone utratą kamieni miłowych w rozwoju, afazją i zaburzeniami deficytu uwagi, które są uważane za wtórne do uszkodzenia mózgu występującego podczas ostrego zdarzenia metabolicznego. Przewlekłe osłabienie mięśni obserwowano u 18% osób, które doświadczyły kilku epizodów dekompensacji metabolicznej.

Opublikowane raporty na temat wyników badań przesiewowych noworodków dokumentują, że osoby zidentyfikowane i leczone przedobjawowo można uratować przed dekompensacjami metabolicznymi i ich istotnymi następstwami. Rokowanie jest bardzo dobre dla zdiagnozowanych chorych, którzy unikają przebywania na czczo i którzy są odpowiednio prowadzeni podczas przebiegu innych chorób lub załamania metabolicznego [61].

Najpoważniejszą postacią noworodkowego **deficytu dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD) oraz mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (TFPD)** jest szybko postępująca kardiomiopatia. Dziecięce prezentacje w czasie ostrej fazy choroby mogą obejmować nawracającą hipoglikemię hipoketotyczną i zaburzenia czynności wątroby (np. zespół Reye'a), cholestazę, kardiomiopatię, miopatię i rabdomiolizę. Długotrwały rozwój miopatii szkieletowej (65%), powoli postępująca neuropatia obwodowa (21%) i retinopatia pigmentowa (43%) wymagają monitorowania klinicznego, ale mogą być trudne do leczenia. Neuropatia obwodowa może być cięższa i występować we wcześniejszym wieku w TFPD. Ciężka choroba wątroby może prowadzić do martwicy i stłuszczenia. Epizody nawracającej rabdomiolizy występują często u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych. Ze względu na NBS i wczesne rozpoczęcie terapii lepszy rozwój obserwuje się obecnie w LCHADD, chociaż zapobieganie wszelkim powikłaniom i śmiertelności jest niepełne, zwłaszcza u pacjentów z TFPD. Wskaźnik przeżycia dla TFPD jest gorszy niż LCHADD [89].

Opisano trzy główne fenotypy **deficytu dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCADD)**. Ciężka postać wczesnodziecięca charakteryzuje się wczesnym początkiem, zazwyczaj w ciągu pierwszych 3–12 miesięcy życia, a nawet już w okresie noworodkowym niewydolnością serca, kardiomiopatią przerostową lub rozstrzeniową, wysiękiem osierdziowym, zaburzeniami rytmu serca a także niewydolnością wielonarządową, powiększeniem wątroby i przerywana hipoglikemia. Fenotyp ten charakteryzuje wysoka śmiertelność. Opisano częstoskurcz komorowy, migotanie komór i blok przedsionkowo-komorowy. Przebieg choroby związany z kardiomiopatią może być ciężki, zaburzenia czynności serca mogą być odwracalne przy wczesnej intensywnej opiece wspomagającej i modyfikacji diety; u tych osób odnotowano prawidłowy wynik poznawczy. Umiarkowanie ciężki VLCADD wieku niemowlęcego lub dziecięcego daje pierwsze objawy później (od wczesnego okresu noworodkowego do wczesnego wieku dziecięcego) i zwykle rozpoczyna się hipoketotyczną hipoglikemią i powiększeniem wątroby, ale bez kardiomiopatii. Miopatyczny niedobór VLCAD, prawdopodobnie najczęstszy fenotyp, o późnym początku, rozpoczyna się u starszych dzieci i młodych osób dorosłych (zwykle powyżej 10 roku życia) występuje z przerywaną rabdomiolizą wywołaną wysiłkiem fizycznym, mięśniami skurcze i / lub bólem i / lub nietolerancją wysiłku. Hipoglikemia zazwyczaj nie występuje w momencie wystąpienia objawów u tych osób. Infekcja wirusowa może też wywołać lub nasilić te objawy. W rzadkich przypadkach może prowadzić do niewydolności nerek i zgonu [77]. VLCADD może być śmiertelny, ale dzięki programom przesiewowym noworodków rokowanie stało się lepsze dla wszystkich fenotypów. Rokowanie jest dużo korzystniejsze w przypadku łagodniejszych fenotypów pod warunkiem przestrzegania zaleceń [78].

Rozpoznawane są trzy prezentacje kliniczne **uogólnionego deficytu odwodorowania** (deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA – MADD). Noworodki mogą prezentować lub nie wady wrodzone (takie jak powiększone wielotorbielowate nerki, dysmorfie twarzy (nisko osadzone uszy, wysokie czoło, hiperteloryzm i hipoplastyczną środkową część twarzy), stopę łyżwiastą i wady zewnętrznych narządów płciowych). W grupie prezentującej wady wrodzone istnieje znaczące ryzyko nagłego postępu kardiomiopatii przerostowej i nagłej śmierci pomimo wczesnego rozpoznania z wczesnym rozpoczęciem leczenia. Powyższy obraz kliniczny najczęściej opisywany jest u wcześniaków. U drugiej grupy chorych (bez występowania wad wrodzonych) pierwsze objawy pojawiają się w ciągu początkowych 24–48 godzin życia, z hipotonią, tachypnoe, hepatomegalią, kwasicą metaboliczną i hipoglikemią hipoketotyczną. Większość chorych umiera w pierwszym tygodniu lub tygodniach życia, ale opisano też przeżycia kilku miesięczne, w których zgon nastąpił głównie z powodu ciężkiej kardiomiopatii.

Późniejszy początek MADD, który jest bardziej podatny na reakcję na ryboflawinę, nie ma wad wrodzonych, ale ma ciągle ryzyko wystąpienia ostrych okresowych epizodów z wymiotami, odwodnieniem, hipoketotyczną hipoglikemią i kwasicą z hepatomegalią lub miopatią ze spichrzeniem lipidów. Nieprawidłowości metaboliczne

obejmują kwasinę mleczanową ze zwiększoną kwasizną metaboliczną w postaci luki anionowej, hipoketotyczną hipoglikemią i hiperamonemią. Może występować zapach „spoconych stóp” kwasu izowalerianowego. Badanie kwasu organicznego w moczu wykazuje podwyższenie poziomu kwasu etylomalonowego, kwasu glutarowego, kwasu 3-hydroksyzowalerianowego, kwasu mlekowego, średnio- i długołańcuchowych kwasów dikarboksylowych oraz izowaleryglicyny, izobutyryloglicyny i 2-metylobutyryloglicyny. Dysfunkcja kanalików nerkowych powoduje uogólnioną aminoacidurię [73, 89]. Postać noworodkowa jest nieuchronnie śmiertelna. Rokowanie przy łagodniejszych fenotypach jest bardziej pomyślne [73].

Rozpoznaje się trzy fenotypy niedoboru **transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT II)**: śmiertelna postać noworodkowa; ciężka dziecięca postać układu sercowo-naczyniowego i postać miopatyczna, w której początek waha się od niemowlęctwa do dorosłości.

W postaci noworodkowej występuje niewydolność wątroby, hipogetemia hipoketotyczna, kardiomiopatia, zaburzenia oddechowe i (lub) zaburzenia rytmu serca. Osoby dotknięte chorobą prezentują zwapnienia wątroby i torbielowate dysplastyczne nerki. Wśród 19 osób z fenotypem noworodkowym zaobserwowano charakterystyczny wzór wad rozwojowych. Oprócz policystycznych nerek, zaobserwowano również: wodogłowie, hipoplazję mózdzku, zwapnienia mózgowe, torbielowatą dysplazją mózgu i agenezją ciała modzelowatego. Rokowanie jest słabe. Śmierć następuje w ciągu kilku dni lub miesięcy. Śmiertelna postać noworodkowa charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością enzymu CPT II w wielu narządach, zmniejszonym stężeniem całkowitej i wolnej karnityny w surowicy oraz zwiększonym stężeniem acylokarnityny i lipidów w surowicy.

Ciężka postać dziecięca układu sercowo-naczyniowego charakteryzuje się hipoketotyczną hipoglikemią, niewydolnością wątroby, kardiomiopatią i miopatią obwodową. Zaburzenia rytmu serca mogą powodować nagłą śmierć w okresie niemowlęcym.

Miopatyczna postać niedoboru CPT II jest najczęstszym zaburzeniem metabolizmu lipidów wpływającym na mięśnie szkieletowe i jest najczęstszą przyczyną dziedzicznej mioglobinurii. Klinicznie prawie wszystkie osoby z postacią miopatyczną odczuwają ból mięśni. Około 60% ma osłabienie mięśni podczas ataków. Czasami zdarzają się skurcze mięśni, chociaż nie są one typowe dla choroby. Mioglobinuria z brązowym zabarwieniem moczu podczas ataków występuje u około 75% osób. Wysiłek fizyczny jest najczęstszym czynnikiem wyzwalającym ataki; kolejne to infekcja i długotrwałe głodzenie. Nasilenie wysiłku fizycznego, który wywołuje objawy, jest bardzo zmienny. U niektórych osób tylko długotrwałe ćwiczenia wywołują objawy, podczas gdy inni tolerują tylko bardzo łagodne formy wysiłku.. Zimno, znieczulenie ogólne, brak snu i warunki, które są zwykle związane ze zwiększoną zależnością mięśni od metabolizmu lipidów, są również zgłaszane jako czynniki wyzwalające. Osoby dotknięte chorobą są zazwyczaj bezobjawowe między atakami. Niektóre osoby mają tylko kilka poważnych ataków i są bezobjawowe przez większość swojego życia, podczas gdy inne mają częste bóle mięśni, nawet po umiarkowanym wysiłku, tak że codzienne czynności muszą zostać ograniczone. U niektórych pacjentów występuje śródmiąższowe zapalenie nerek z ostrą martwicą kanalików wymagającą dializy. Zdecydowana jest przewaga dotkniętych mężczyzn [82].

U większości chorych z **niedoborem translokazy karnityny** występuje ciężki fenotyp objawiający się w ciągu pierwszych 48 godzin życia kardiomiopatią, komorowymi zaburzeniami rytmu serca, hipoglikemią, hiperamonemią, które mogą skutkować nagłą śmiercią. Notuje się też objawy neurologiczne z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju. Ostry epizod, który rozpoczyna się hipoglikemią hipoketotyczną i hiperamonemią, często wywołany jest okresami pozostawania na czczo (głodzeniem) i (lub) przebiegiem innej choroby. W przypadkach noworodków podczas ostrych ataków, badanie laboratoryjne ujawnia nieketotyczną hipoglikemię i hiperamonemię z podniesieniem CK i testy czynności wątroby. Karnityna poziomu są zazwyczaj bardzo ograniczone (<5 mM). Opisano też rzadszy, łagodniejszy fenotyp objawiający się w niemowlęctwie lub wczesnym dzieciństwie, obejmujący wymioty, hipoglikemię, łagodną przewlekłą hiperamonemię, ciężką miopatię szkieletową i łagodną kardiomiopatię przerostową. Wielu pacjentów może prezentować znaczne opóźnienie w rozwoju, drgawki i inne powikłania pomimo wczesnej diagnozy za pomocą NBS i wdrożenia

leczenia. Część pacjentów może prezentować łagodniejszą formę choroby związaną z wyższą aktywnością enzymu, jednakże nie wykazano tu ścisłej korelacji. Nawet w przypadku NBS rokowanie u większości pacjentów jest słabe, a śmiertelność pozostaje wysoka; większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Pacjenci mogą rozwinąć głębokie opóźnienie rozwoju i drgawki nawet podczas leczenia [76,81,89].

Objawy kliniczne ogólnoustrojowego **pierwotnego niedoboru karnityny (CUD)** mogą się znacznie różnić w zależności od wieku pacjenta w momencie wystąpienia objawów, zajęcia narządów i nasilenia objawów. Fenotyp CUD obejmuje szerokie spektrum kliniczne, w tym dekompensację metaboliczną w okresie niemowlęcym, kardiomiopatię w dzieciństwie, zmęczenie w wieku dorosłym lub brak objawów. Najczęściej występuje postać niemowlęca objawiająca się dekompensacjami metabolicznymi i dziecięcą prezentacją postaci miopatyczną. Prezentacja objawów występuje najczęściej w wieku od trzech miesięcy do dwóch lat, z epizodami dekompensacji metabolicznej wywołanej głodem lub częstymi chorobami, takimi jak zakażenie górnych dróg oddechowych lub zapalenie żołądka i jelit. Epizody te charakteryzują się klinicznie słabym żywieniem, drażliwością, letargiem i powiększeniem wątroby. Badania laboratoryjne zwykle ujawniają hipoketotyczną hipoglikemię (hipoglikemia z minimalnymi lub brakiem ketonów w moczu), hiperamonemię i podwyższoną aktywność aminotransferaz wątrobowych. Jeśli dotknięte dzieci nie są leczone dożylnym wlewem dekstrozy podczas epizodów dekompensacji metabolicznej, mogą rozwinąć śpiączkę i umrzeć. Średni wiek prezentacji miopatycznej wynosi od dwóch do czterech lat, co wskazuje, że miopatyczne objawy CUD mogą rozwijać się przez dłuższy okres czasu. Objawy miopatyczne obejmują kardiomiopatię rozstrzeniową, hipotonię, osłabienie mięśni szkieletowych i podwyższoną aktywność kinazy kreatynowej w surowicy (CK). Śmierć z powodu niewydolności serca może wystąpić przed ustaleniem rozpoznania, co wskazuje, że ta prezentacja może być śmiertelna, jeśli nie zostanie leczona. Starsze dzieci z niemowlęcą postacią mogą również rozwijać objawy miopatyczne, w tym podwyższone CK, kardiomiopatię i osłabienie mięśni szkieletowych [83]. Początek choroby w wieku dorosłym najczęściej przejawia się objawami takimi jak zmęczenie i obniżona tolerancja wysiłku, ale opisano także przypadki kardiomiopatii rozstrzeniowej, arytmii i nagłej śmierci sercowej. Opisano też bezobjawowe osoby dorosłe. Podczas ciąży mogą nasilić się zarówno objawy niewielkie jak i zaburzenia rytmu serca. Długoterminowe rokowanie jest korzystne, o ile osoby dotknięte chorobą pozostają na suplementach karnityny [74].

2.6. Jakość życia i niezaspokojone potrzeby (*unmet need*)

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.

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choroby rzadkie wedle przyjętej w Unii Europejskiej definicji to ciężkie, często zagrażające życiu, schorzenia, które dotyczą nie więcej niż 5 osób na 10 000, i których leczenie wymaga szczególnych, skoordynowanych wysiłków

wielu specjalistów [58]. Wszystkie wskazania analizowane w niniejszym raporcie spełniają definicje choroby rzadkiej.

Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń [5, 23]. W opinii eksperta klinicznego prof. J. Książka, szacowana populacja chorych na MMA w Polsce to 4 osoby [42]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MMA [REDACTED] [2].

Częstość występowania acydurii propionowej na świecie jest szacowana pomiędzy 1:50 000, a 1:100 000 żywych urodzeń [5, 23]. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób [23]. W niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej i wynosi 1: 2 000 do 1:5000 żywych urodzeń [5]. Liczba pacjentów z PA w Polsce oszacowana przez eksperta klinicznego prof. J. Książka, wynosi 10 osób [42]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem PA [REDACTED] [2].

Częstość występowania acydurii izowalerianowej szacuje się na 1:250 000 (dane dla Stanów Zjednoczonych). W populacji europejskiej chorobowość wynosi 1 na 100 000 [23]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem IVA to [REDACTED] [2].

Częstość występowania acydurii glutarowej I na całym świecie szacuje się na 1:100 000 urodzeń. Najbardziej rozpowszechniona jest wśród rdzennej ludności Kanady oraz plemienia Lumbee w Ameryce Północnej [57]. Liczba pacjentów z GA I w Polsce oszacowana przez eksperta klinicznego prof. J. Książka, wynosi 15-20 osób [42]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem GA I [REDACTED] [2].

3-metylokrotonylo-glicynuria jest jednym z najczęstszych wrodzonych błędów metabolizmu. Częstość występowania szacuje się na 1:36 000 urodzeń [59]. Liczebność polskiej populacji wg prof. Książka wynosi 7 osób [42]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MCC to [REDACTED], z czego [REDACTED] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ([REDACTED] [2].

Szacowana częstość deficytu dehydrogenazy acylo-koenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych wynosi od 1: 4 900 do 1:27 000 urodzeń w populacjach rasy białej i jest najwyższa u osób pochodzenia północnoeuropejskiego. Częstość występowania tej choroby na świecie wynosi 1:14 600 urodzeń [70]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MCADD to [REDACTED] z czego [REDACTED] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ([REDACTED] [2].

Częstość występowania niedoboru dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych na świecie szacowana jest na 1: 250 000 urodzeń, ale w krajach nadbałtyckich, jest ona większa. Przewiduje się, że wynosi ona 1: 120 000 urodzeń w Polsce i 1:20 000 urodzeń na Pomorzu [70]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem LCHADD [REDACTED], z czego [REDACTED] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną [REDACTED] [2].

Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego jest niezmiernie rzadki - w literaturze opisano mniej niż 100 przypadków tego schorzenia [72]. W opinii eksperta klinicznego, w Polsce z rozpoznaniem MTP [REDACTED] [2].

Częstość występowania niedoboru dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych szacuje się obecnie na 1: 30 000 do 1: 100 000 urodzeń [77]. W literaturze pisano ponad 400 przypadków na świecie. Częstość występowania w Niemczech wynosi 1: 50 000 [78]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem VLCADD to [REDACTED] z czego [REDACTED] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ([REDACTED] [2].

Częstość występowania uogólnionego deficytu odwodorowania szacuje się na 1: 200 000 urodzeń, ale istnieją znaczne różnice między krajami/grupami etnicznymi [73]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MADD to [REDACTED], z czego [REDACTED] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną [2].

Częstość występowania deficytu transferazy karnityno-palmitynowej, typu II szacuje się na około 1:300 000, ale choroba ujawnia się częściej u młodych mężczyzn [37]. Opisano około dwudziestu rodzin ze śmiertelną postacią noworodkową, około 28 rodzin z ciężką postacią wątrobowo-mięśnia sercowego. Opublikowano wyniki ponad

300 przypadków miopatycznej postaci niedoboru CPT II. Objawy postaci miopatycznej mogą być łagodne, a upośledzenie fizyczne może nie wystąpić; zatem ta forma niedoboru CPT II może być niedoceniana [82]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CPT II [redacted] [2].

Deficyt translokazy karnityny występuje wyjątkowo rzadko. Opisano mniej niż 60 przypadków na świecie [76]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CACT to [redacted] [2].

Częstotliwość pierwotnego niedoboru karnityny wynosi 1: 20 000-1: 70 000 w Stanach Zjednoczonych, 1: 40 000 w Japonii i 1: 120 000 w Australii. Choroba jest bardzo powszechna na Wyspach Owczych, gdzie częstość występowania wynosi 1: 300 [74, 83]. W opinii eksperta klinicznego, liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CUD [redacted] [2].

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację L-karnityny.

Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o import docelowy	Liczba pacjentów według opinii eksperta ²
MCC	6 ¹	[redacted]
GA I	13 ¹	[redacted]
IVA	8 ¹	[redacted]
MMA	10 ¹	[redacted]
PA	9 ¹	[redacted]
LC-FAOD	CACT: 5 ¹ (dla innych wskazań nie podano danych ¹ ; VLCAD: L-karnityna nie była objęta importem)	[redacted]
MCADD	1 ³	[redacted]
CUD	Brak danych	[redacted]
MADD	Brak danych	[redacted]
Ogółem	łącznie: 47	[redacted]

¹ W oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące importu docelowego; dane za okres styczeń 2016 – marzec 2018 (łącznie okres 27 miesięcy) [42]; ² W oparciu o opinie eksperta [2].

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet BIA [88].

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Analizę wytycznych praktyki klinicznej w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoświatowe, europejskie). Ze względu na rzadkość występowania, dostępność wytycznych klinicznych z tego zakresu jest ograniczona

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej

Organizacja/Rok [Referencja]

Zalecenia postępowania klinicznego

Kwasyca metylomalonowa / Kwasyca propionowa

<p>Baumgartner, 2014 [5]</p>	<p>Podstawę leczenia stanowi modyfikacja diety oparta na produktach ubogobiałkowych.</p> <p>W długoterminowym leczeniu farmakologicznym należy uwzględnić stosowanie: L-karnityny (100- 200 mg/kg/dzień w 2-4 dawkach); dawki należy dostosować zgodnie z odpowiednią kliniczną i poziomami karnityny.; doustnych antybiotyków w sposób ciągły lub przerywany w celu kontroli ilości bakterii jelitowych; hydroksykobalaminy; hormonu wzrostu; benzoesanu sodu w leczeniu przewlekłej hiperamonemii (sila rekomendacji C-D).</p> <p>W przypadku stanu ostrego (dekompensacja metaboliczna) leczenie należy wdrożyć natychmiast (nawet wobec braku ostatecznej diagnozy). Postępowanie w stanie ostrym obejmuje zaprzestanie podaży protein (na 24-48 h), podanie dożylne glukozy w odpowiedniej dawce (zależna od wieku pacjenta), zwiększenie dawkowania karnityny do 200 mg/kg/dobę. Kolejne kroki obejmują wdrożenie wymiataczy amoniaku i/lub kwasu kargluminiowego i detoksykację pozaustrojową.</p> <p>Terapię L-karnityną uznaje się za bezpieczną.</p>
-------------------------------------	--

Postępowanie w przypadku ostrej dekompensacji u dzieci:

Na podstawie stanu klinicznego pacjenta dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki). Nie wolno opóźniać leczenia wobec braku potwierdzonej diagnozy. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy zastosować leczenie dożylne.

• Tryb doustny:

- podaj roztwór glukozy (stężenie i objętość zależna od wieku pacjenta,
- karnityna 100 - 200 mg / kg w 4 dawkach podzielonych,
- metronidazol 7,5 mg. / kg co 8 godzin,
- w przypadku współistniejących chorób/infekcji należy zastosować ich standardowe leczenie,
- leczyć zaparcia (które zwiększają, wchłanianie propionianu z jelit).

• Tryb dożylny

- podaj roztwór glukozy 200 mg / kg (2 ml / kg 10% glukozy lub 1 ml / kg 20% glukozy),
- podaj sól fizjologiczną 10 ml / kg (w przypadku słabego krążenia obwodowego 20 ml / kg) w bolusie natychmiast po glukozie; powtórzyć bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie,
- kontynuuj schemat glukoza/sól fizjologiczna do momentu przejścia na powolne infuzje,
- w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 8 mmol / l), należy rozpocząć podawanie insuliny,
- w przypadku wystąpienia kwasicy (pH <7,2 lub deficyt zasadowy > 10 mmol / l) podaj wodorowęglan sodu,

British Inherited Metabolic Disease Group, 2008 [6]
Aktualizacja: kwiecień 2017

- o jeśli wystąpi hiperamonemia (>200 $\mu\text{mol/l}$ w ciągu pierwszych 24 godzin lub >250 $\mu\text{mol/l}$) rozważyć podanie kwasu karbaminowego w dawce 250 mg / kg w pojedynczej dawce lub benzoetan sodu 250 mg / kg / d (ciągłym wlewem lub dojelitowo).

Postępowanie w przypadku ostrej dekomensacji u dorosłych:

- o kontrolowanie nawodnienia, w razie potrzeby podać sól fizjologiczną,
- o podaj dożylnie 10% roztwór glukozy,
- o podaj karmitynę doustnie (100 mg / kg / dzień w dawkach podzielonych), w razie braku tolerancji podawać karmitynę 100 mg / kg / dzień dożylnie,
- o zredukuj spożycie białka – ponowne włączenie białka po 24 godzinach od wystąpienia epizodu dekomensacji,
- o metronidazol 400 mg trzy razy na dobę doustnie lub dożylnie,
- o leczyć zaparcia (które zwiększają wchłanianie propionianu z jelit),
- o w przypadku hiperamonemii – podać benzoetan sodu w dawce 250 mg / kg mc./dobę w postaci ciągłej infuzji lub dojelitowo,
- o leczyć wszelkie infekcje lub inne choroby współistniejące,
- o w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 10 mmol / l), należy rozpocząć podawanie insuliny.

Leczenie ostrej fazy choroby:

W postaciach przebiegających bez objawów żółtkowo-jelitowych właściwe jest stosowanie żywienia awaryjnego w domu. Należy zwrócić szczególną uwagę na odpowiednią podaż kalorii, aby sprostać zwiększonym zapotrzebowaniom metabolicznym i zapobiec endogennemu katabolizmowi białek (siła rekomendacji: D).

W przypadku nietolerancji lub odmowy przyjmowania żywienia awaryjnego konieczna jest hospitalizacja w celu zastosowania terapii dożylnej. Podaje się płyny zawierające glukozę. Insulina może być podawana w celu promowania anabolizmu. Odpowiednią podaż kalorii zapewnia włączenie emulsji lipidowej. Żywnienie dojelitowe należy przywrócić tak szybko, jak to możliwe (siła rekomendacji: D). W momencie poprawy zaburzeń metabolicznych i klinicznych, należy szybko przywrócić podawanie białka.

Żywnienie pozajelitowe zalecane jest w sytuacji braku poprawy stanu klinicznego przez 24 - 48 godzin i niemożności przywrócenia żywienia dojelitowego. U osób z ciężką dekomensacją może być konieczna detoksykacja pozaustrojowa (siła rekomendacji: D)

Leczenie długoterminowe:

Podstawę stanowi odpowiednia dieta. Farmakoterapia opiera się na L-karmitynie, antybiotykach wpływających na zmniejszenie flory jelitowej i witaminie B12.

Odpowiedź na witaminę B12 należy ocenić u każdego pacjenta z MMA. U pacjentów reagujących, hydroksykobalamina powinna być stosowana jako leczenie długotrwałe.

W leczeniu przewlekłej hiperamonemii u pacjentów z MMA / PA zaleca się stosowanie benzoetanu sodu (siła rekomendacji: C).

Zalecenia dietetyczne MMA / PA mają na celu zapewnienie stabilności metabolicznej i umożliwienie prawidłowego wzrostu. Opierają się na odpowiedniej podaży energetycznej w połączeniu z unikaniem przedłużonego postzczenia, z równoczesnym zmniejszeniem przyjmowaniem aminokwasów prekursorowych (ograniczone spożycie naturalnego białkowa, zwykle uzupełnione syntetycznymi aminokwasami bez prekursorów) (siła rekomendacji: D).

Transplantacja wątroby i/lub nerek ma zastosowanie jako alternatywna terapia do terapii konwencjonalnej u pacjentów z MMA / PA. Transplantacja powinna być rozważona u pacjentów z częstymi dekomensacjami metabolicznymi, w przypadku których stan kliniczny jest trudny do ustabilizowania. Transplantacja tylko częściowo koryguje defekt enzymatyczny; powikłania neurologiczne i nefrologiczne mogą nadal występować (siła rekomendacji: C).

Kwasica propionowa

Podstawę stanowi ograniczenie w diecie naturalnego białka. Restrykcje dotyczą ilości izoleucyny, metioniny, treoniny, waliny i nieparzystych kwasów tłuszczowych. Zaleca się 1,5 do 3,5 g białka / kg masy ciała / dzień, w zależności od wieku. Zalecana jest suplementacja odpowiednimi preparatami. Żywność medyczna zapewnia nie tylko odpowiednią ilość białka, ale także dostarcza witaminy, minerały i tłuszcze uzupełniające ograniczoną dietę.

Rekomendacje dotyczące farmakoterapii PA:

- suplementacja karnityną
 - 200-300 mg L-karnityny / kg masy ciała / dzień w 2-3 dawkach podzielonych,
 - w ostrej hiperamonemii i nawracających dekomensacjach metabolicznych zalecane są dawki z górnej granicy (300 mg / kg / dzień)
 - podawane dożylnie,
- suplementacja biotyną
 - rozważyć suplementację w dawce 5 mg na dobę
 - gdy brak dowodów potwierdzających skuteczność (brak zmniejszenia stężenia propionylkarnityny w osoczu) przeważyć podawanie biotyny
- leki wspomagające perystaltykę
- codzienne stosowanie leków wspomagających perystaltykę w dawkach zależnych od wieku i masy ciała,
- terapia bakteriobójcza
 - metronidazol 10-20 mg / kg / dzień w 3 dawkach podzielonych może być rozważony w przypadku oporności na inne standardowe interwencje. Najczęściej podaje się lek przez tydzień, po którym następuje 3 tygodniowa przerwa.
- benzoosan sodu
 - Nie ma dowodów na poparcie roli benzoesu sodu w leczeniu ostrej lub chronicznej hiperamonemii.
 - W trudnych do kontrolowania przewlekłych hiperamonemiach, można rozważyć dawkę 250 mg / kg / dzień w 3 dawkach podzielonych.
- Kwas kargluminowy
 - wykazano, że Carbaglu® (kwas kargluminowy) może być przydatny w leczeniu ostrej hiperamonemii
- hormon wzrostu
 - Niski poziom hormonu wzrostu / IGF1 powinien skłaniać do uważnej oceny parametrów żywieniowych. Leczenie hormonem wzrostu można rozważyć w przypadku prawidłowych suplementacji.
- transplantacja wątroby

Sutton, 2012 [50]

U osób z nawracającymi epizodami hiperamonemii lub kwasicy, których nie można kontrolować za pomocą farmakoterapii, można rozważyć przeszczep wątroby.

Podstawą terapii PA jest odwrócenie katabolizmu. Proces ten należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe. Odwrócenie katabolizmu jest niezbędnym krokiem do odwrócenia dekomensacji metabolicznej.

Wstępna interwencja w przypadku wystąpienia objawów dekomensacji metabolicznej:

- wstrzymać podaż białka,
- podać dożylnie wysokokaloryczne, bezbiałkowe płyny (10% roztwór dekstrozy); w celu zwiększenia podaży kalorii roztwór może zawierać także intralipidy.

NIH, 2012 [10]

Zalecenia farmakologiczne dotyczące przyspieszenia leczenia pacjenta z potwierdzoną lub niezdiagnozowaną PA oraz z ciężką dekompensacją:

- o kontynuuj odwracanie katabolizmu za pomocą 10% roztworów zawierających dekstrozę i/lub intryalpidy aby osiągnąć maksymalny pobór energii dla wieku i masy ciała,
- o rozważ włączenie insuliny (0,01 jednostek / kg / godzinę). Jeśli wystąpi hipoglikemia, zwiększ ilość dekstrozy; nie zaleca się zmniejszania ilości ani szybkości podawania dekstrozy,
- o rozważyć rozpoczęcie hemodializy, hemofiltracji. Jest to szczególnie ważne u pacjentów z hiperamonemią $> 300 \mu\text{mol} / \text{l}$, ekstremalną kwasicyą / brakiem równowagi elektrolitowej,
- o u niezdiagnozowanych pacjentów z hiperamonemią należy rozważyć podanie benzoesanu sodu/fenyllooctanu sodu (2.5 – 55 ml/kg) /lub N-karbamyloglutaminianu (100 mg/kg w 4 dawkach podzielonych lub 2.2 g/m² w 4 dawkach podzielonych). Podawanie benzoesanu sodu/ fenyllooctanu sodu można przerwać w przypadku potwierdzenia diagnozy PA. U pacjentów z potwierdzonym PA, N-karbamyloglutaminian może być stosowany w leczeniu hiperamonemii lub w okresie oczekiwania na hemodializę,
- o podać dożylny bolus karnityny w dawce 100 mg/kg/dawkę 3-4 razy dziennie (300-400 mg/kg/dobę),
- o białko powinno zostać przywrócone tak wcześnie, jak to możliwe, najlepiej w ciągu 24-36 godzin od rozpoczęcia terapii,
- o W ostrej fazie u niezdiagnozowanego pacjenta podczas epizodu dekompensacji metabolicznej przebiegającej z hiperamonemią, możliwe są zaburzenia cyklu mocznikowego.
- o W takich sytuacjach dobre efekty daje zastosowanie wymiataczy azotu, benzoesanu sodu/ fenyllooctanu sodu iv lub N-karbamyloglutaminian (Carbaglu®) doustnie.

Istnieją obawy dotyczące stosowania benzoesanu i fenylloasmaianu sodu w PA. Benzoesau sodu może izolować ugrupowania CoA zmniejszając ich dostępność. Niskie poziomy glutaminianu i glutaminy występują zwykle w hiperamonemii z powodu PA, związane z szeregiem nieprawidłowości biochemicznych. Fenylloasmaian sodu może zastrzyć te nieprawidłowości poprzez dalsze wyczerpywanie glutaminy. Z tych powodów wymiatacze azotu (szczególnie fenylloasmaian) należy przerwać u pacjentów z ostrą hiperamonemią hemodializa/filtracja i N-karbamyloglutaminian są terapiami z wyboru.

Kwasica izowalerianowa**Postępowanie w przypadku ostrej dekompensacji u dzieci:**

Na podstawie stanu klinicznego pacjenta dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki).

Nie wolno opóźniać leczenia wobec braku potwierdzonej diagnozy. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości należy zastosować leczenie dożylne.

- Tryb doustny:
 - o podaj roztwór glukozy (stężenie i objętość zależna od wieku pacjenta,
 - o glicyna - 300 mg / kg / dobę 4 dawkach podzielonych,
 - o karnityna - 100 mg / kg / dobę w 4 dawkach podzielonych.
- Tryb dożylny
 - o podaj roztwór glukozy 200 mg / kg (2 ml / kg 10% glukozy lub 1 ml / kg 20% glukozy),
 - o podaj sól fizjologiczną 10 ml / kg (w przypadku słabego krążenia obwodowego 20 ml / kg) w bolusie natychmiast po glukozie; powtórzyc bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie.

	<ul style="list-style-type: none"> o kontynuuj schemat glukoza/sól fizjologiczna do momentu przejścia na powolne infuzje, o w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 8 mmol / l), należy rozpocząć podawanie insuliny, o w przypadku wystąpienia kwasicy (pH <7,1 lub deficyt zasadowy > 15 mmol / l) podaj wodoroeweglan sodu, o glicyna - 300 mg / kg / dzień; dożylny preparat glicyny zwykle nie jest dostępny. Jeśli to możliwe, podaj glicynę dożylnie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy.
<p>European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, 2014 [13]</p>	<p><u>Leczenie ostrej fazy choroby:</u></p> <p>Wytyczne wskazują na konieczność natychmiastowego wdrożenia leczenia, które polega na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rehydratacji odwodnionych pacjentów, • suplementacji / zwiększenie dawki karnityny i / lub glicyny, • zmniejszenie spożycia białka lub całkowite wstrzymanie spożycia białka w ciężkich przypadkach, • zapewnienie odpowiedniej podaży kalorii. <p>W przebiegu łagodnych chorób leczenie może być prowadzone w domu. Powinno ono obejmować zmniejszone spożycie białka, zwiększenie spożycia kalorii, a także zwiększenie dawki glicyny lub karnityny. Jeśli objawy utrzymują się lub nastąpi pogorszenie w ciągu następnych godzin, pacjent musi zostać przetransportowany do szpitala w celu dożylnego podania glukozy i ewentualnie także insuliny i lipidów.</p> <p>Dzieci w wieku poniżej roku w każdym przypadku powinny być hospitalizowane (siła rekomendacji: D).</p> <p><u>Leczenie długoterminowe:</u></p> <p>Umiarkowane ograniczenie białek w diecie stanowi podstawę optymalnej długoterminowej terapii pacjentów z IVA.</p> <p>Naturalne spożycie białka powinno być ograniczone w celu zmniejszenia obciążenia kwasem izowalerianowym, jednakże nadmierne ograniczenie białka może skutkować katabolizmem, zaburzeniami wzrostu i niestabilnością metaboliczną. Ograniczenie spożycia leucyny powinno być wspierane przez spełnienie wymagań energetycznych dostosowanych do wieku. Nadmierne ograniczenie leucyny może prowadzić do katabolizmu, utraty wagi i niestabilności metabolicznej. L-karnityna jest zalecana w długotrwałym leczeniu pacjentów z IVA. Dawki powinny być dostosowane tak, aby utrzymać odpowiedni poziom wolnej karnityny we krwi. Ciężkie przypadki IVA powinny być leczone zarówno L-karnityną, jak i L-glicyną (siła rekomendacji: D).</p>
<p>Washington State Department of Health, 2010 [85]</p>	<p style="text-align: center;">Kwasy organiczne: propionowa, metylomalonowa, izowalerianowa</p> <p>MMA: dieta niskobiałkowa, specjalistyczne preparaty bez izoleucyny, metioniny, treoniny, waliny. Suplementacja L-karnityny, witaminy B12. Płyny dożylne, wodoroeweglan podczas ostrych epizodów.</p> <p>PA: dieta niskobiałkowa, specjalistyczne preparaty bez izoleucyny, metioniny, treoniny, waliny. Suplementacja L-karnityny, biotyny. Płyny dożylne, wodoroeweglan podczas ostrych epizodów.</p> <p>IVA: dieta niskobiałkowa, specjalistyczne preparaty bez leucyny. Suplementacja L-karnityny, L-glicyny.</p>

Kwasica glutarowa I

Najlepsze efekty osiągnęli pacjenci którzy otrzymywali leczenie dietetyczne w połączeniu z L-karnityną i w razie konieczności leczenie stanów ostrych. Wykazano skuteczność powyższego postępowania w zapobieganiu powikłaniom neurologicznym. Wyniki neurologiczne były najlepsze u pacjentów, którzy otrzymywali wszystkie trzy interwencje (tj. dieta o niskiej zawartości lizyny, suplementacja karnityny i leczenie w nagłych wypadkach).

Leczenie podstawowe (dobowe):

Dieta ubogolizynowa. Zalecenia dietetyczne dotyczące naturalnego białka, niezbędnej ilości aminokwasów, energii i mikroelementów (pierwiastki śladowe, witaminy) określone na podstawie zaleceń World Health Organisation i organizacji krajowych, aby pokryć zapotrzebowanie rozwijającego się dziecka.
 Suplementacja L-karnityną. Zalecana dawka to dawka 100 mg /kg masy ciała początkowo. Dawkę następnie dostosowuje się, aby utrzymać stężenie wolnej karnityny w prawidłowym zakresie.

Ryboflawina. Nie ma znormalizowanego protokołu podawania ryboflawiny w GA I.

Leczenie stanów ostrych:

Ważne jest, aby rozpocząć awaryjne leczenie natychmiast, gdy istnieje podejrzenie, że u pacjenta może zostać wywołany kryzys metaboliczny (np. występuje u pacjenta choroba przebiegająca z gorączką, operacją lub szczenięciem). Leczenie stanu ostrego polega na: 1) zapobieganiu lub odwracaniu katabolizmu poprzez wysoka podaż energetyczna pochodząca z węglowodanów (plus insulina, jeśli jest to wymagane); 2) zmniejszenie neurotoksyczności metabolitów poprzez przejściowe zmniejszenie podaży lub wstrzymanie podaży naturalnego białka przez 24 (-48) godziny; 3) wzmocnienie tworzenia glutarylo-karnityny i zapobieganie wtórnemu zubożeniu karnityny przez suplementację karnityny i 4) utrzymanie prawidłowego poziomu nawodnienia, poziomu elektrolitów i stanu pH przez płyny dojelitowe lub dożylnie.

Leczenie podstawowe:

1) unikanie wyzwalaczy metabolicznej dekomensacji, takich jak głódzenie – zawsze musi zostać zapewnione odpowiednie spożycie węglowodanów - doustnie lub dożylnie. Szybkie leczenie gorączki i współistniejącej choroby. 2) dieta niskobiałkowa - wielu dorosłych pacjentów samo narzuca umiarkowane zmniejszenie spożycia białka z unikaniem żywności wysokobiałkowej, takiej jak mięso, ryby i nabiał. Niektórzy inni mają bardziej formalną dietę niskobiałkową i stosować suplementy aminokwasowe wolne od lizyny. 3) suplementacja karnityny - zazwyczaj 50-100 mg / kg / dzień dla osoby dorosłej . Wiele pacjentów wykazuje niedobory karnityny; suplementacja karnityny może zapobiec epizodom dekomensacji metabolicznych.

Leczenie stanów nagłych:

1) opanowanie odwodnienia za pomocą 0,9% NaCl. 2) podanie dożylnie 10% glukozy z szybkością 2 ml / kg / h 3) Kontynuacja suplementacji karnityną, jeśli to możliwe w formie doustnej (dawkę można zwiększyć do 100 mg / kg / dobę, w 4 dawkach podzielonych). Jeśli podawanie doustne jest niemożliwe, rozpoczęcie dożylnego wlewu podtrzymującego karnitynę w dawce 100 mg / kg / dobę. 4) Ograniczenie spożycia białka doustnego (celem jest ponowne wprowadzenie białka po 24 godzinach po prezentacji). Niektórzy pacjenci mogą przyjmować wolną od lizyny mieszankę aminokwasów - jeśli tak, to należy kontynuować. 5. Lecz wszelkie infekcje lub inne problemy kliniczne. 6. Podawać analgezję, przeciwwgorączkowo lub przeciwwymiotnie, zgodnie z wymaganiami.

Leczenie dietetyczne

Należy dążyć do ilościowego zmniejszenia spożycia lizyny, przy zachowaniu wystarczającego spożycia niezbędnego do zaopatrzenia w składniki odżywcze i substraty energetyczne. Dieta pacjentów z GA I powinna być także ograniczona w ilości spożycia tryptofanu (ale nie całkiem wolna od tryptofanu). W przypadku niemowląt, możliwe jest karmienie mlekiem matki. W przypadku dzieci powyżej 6 roku życia, aby zapobiec zaburzeniom wzrostu i niedożywieniu, leczenie dietetyczne powinno opierać się na dostosowanym do wieku protokole opartym o bezpieczne poziomy spożycia białka. Przed przejściem z diety o niskiej zawartości lizyny na dietę z kontrolowanym białkiem naturalnym, zaleca się regularne porady dietetyczne.

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, 2015

Aktualizacja 2018 [62]

British Inherited Metabolic Disease Group, 20015

Aktualizacja 2018 [64]

Boy, 2016 [65]

Suplementację L-karnityną Początkowa dawka doustna to 100 mg L-karnityny / kg na dzień w 3 dawkach podzielonych, a następnie indywidualnie dostosowana aby utrzymać stężenie L-karnityny w osoczu w normalnym zakresie. Suplementacja karnityną może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka uszkodzenia przątkowia u osób wcześniej zdiagnozowanych i zmniejsza śmiertelność u pacjentów z objawami GA-I. Zaleca się suplementację karnityny przez całe życie.

Zaleca się, aby rozpoczynać leczenie stanów nagłych natychmiast podczas chorób przebiegających z gorączką, reakcje gorączkowe szczypienia lub okresy okołoperacyjne w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia przątkowia (do wieku 6 lat).

Leczenie stanów nagłych GA – typowe dla leczenia chorób metabolicznych typu zatrucia

1. zapobiegać lub odwracać katabolizm poprzez spożycie produktów wysokoenergetycznych (plus insulina w przypadku hiperglikemii i / lub lipidy, jeśli są wymagane);
2. zmniejszyć wytworzenie neurotoksycznych GA i 3-OH-GA przez przejściowe zmniejszenie lub wstrzymanie podaży naturalnego białka przez 24 godziny (-48) h;
3. wspierać fizjologiczne mechanizmy detoksykacji i zapobieganie wtórnemu wyczerpaniu karnityny przez suplementację karnityny,
4. zapewnić równowagę elektrolitową i stanu pH przez podanie płynów dożylnych.

Leczenie dietetyczne

Należy dążyć do ilościowego zmniejszenia spożycia lizyny, przy zachowaniu wystarczającego spożycia niezbędnego do zaopatrzenia w składniki odżywcze i substraty energetyczne. Dieta pacjentów z GA I powinna być także ograniczona w ilości spożycia tryptofanu (ale nie całkiem wolna od tryptofanu). W przypadku niemowląt, możliwe jest karmienie mlekiem matki. W przypadku dzieci powyżej 6 roku życia, aby zapobiec zaburzeniom wzrostu i niedożywieniu, leczenie dietetyczne powinno opierać się na dostosowanym do wieku protokole opartym o bezpieczne poziomy spożycia białka. Przed przejściem z diety o niskiej zawartości lizyny na dietę z kontrolowanym białkiem naturalnym, zaleca się regularne porady dietetyczne. Suplementację L-karnityną Początkowa dawka doustna to 100 mg L-karnityny / kg na dzień w 3 dawkach podzielonych, a następnie indywidualnie dostosowana aby utrzymać stężenie L-karnityny w osoczu w normalnym zakresie. Suplementacja karnityną może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka uszkodzenia przątkowia u osób wcześniej zdiagnozowanych i zmniejsza śmiertelność u pacjentów z objawami GA-I. Zaleca się suplementację karnityny przez całe życie.

Koelker, 2011 [57]

Zaleca się, aby rozpoczynać leczenie stanów nagłych natychmiast podczas chorób przebiegających z gorączką, reakcje gorączkowe szczypienia lub okresy okołoperacyjne w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia przątkowia (do wieku 6 lat).

Leczenie stanów nagłych GA – typowe dla leczenia chorób metabolicznych typu zatrucia

1. zapobiegać lub odwracać katabolizm poprzez spożycie produktów wysokoenergetycznych (plus insulina w przypadku hiperglikemii i / lub lipidy, jeśli są wymagane);
2. zmniejszyć wytworzenie neurotoksycznych GA i 3-OH-GA przez przejściowe zmniejszenie lub wstrzymanie podaży naturalnego białka przez 24 godziny (-48) h;
3. wspierać fizjologiczne mechanizmy detoksykacji i zapobieganie wtórnemu wyczerpaniu karnityny przez suplementację karnityny,
4. zapewnić równowagę elektrolitową i stanu pH przez podanie płynów dożylnych.

3-metylokrotonylo-glicynuria

Podstawę postępowania u pacjentów dotkniętych MCCD stanowi od powiednia podaż kalorii, z większą w sytuacjach stresu metabolicznego (choroby współistniejące, przeprowadzanie procedur medycznych). Suplementację L-karnityną zaleca się zarówno u noworodków/dzieci z 3-MCC, jak ich matek, w przypadku stwierdzenia we krwi obniżonego poziomu wolnej karnityny. Suplementację L-karnityną zaleca się także u dzieci z objawami choroby i ich matek niezależnie od poziomu wolnej karnityny we krwi, ze względu na podatność dzieci z 3-MCC na wystąpienie niedoborów tej substancji. W rekomendacji zwrócono uwagę, że taka suplementacja w części przypadków opisanych w literaturze zwiększa wydalanie acylokarnityny, natomiast nie skutkowało kliniczną poprawą poza wyrównaniem niedoboru karnityny.

Delphi-based consensus, 2008 [59]

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych

AHS, 2018 [69]	Niedobór MCAD jest skutecznie leczony przez unikanie postu. Można rozważyć dietę niskotłuszczową tłuszczową i suplementację karnityny. Szybkie leczenie krzyżu metabolicznego płynami dożylnymi z glukoza jest konieczne. Leczenie trwa całe życie.
Matern, 2015 [61]	Najważniejszym aspektem leczenia pacjentów objawowych jest odwrócenie katabolizmu i promowanie anabolizmu poprzez dostarczenie doustnych węglowodanów (na przykład tabletek glukozy lub słodzonych napojów) lub dożylnie, jeśli pacjent nie jest w stanie lub jest mało prawdopodobne, aby utrzymać lub osiągnąć anabolizm poprzez doustne przyjmowanie pokarmów i płynów. Podawanie dożylne glukozy należy rozpocząć natychmiast za pomocą bolusa 2 ml / kg 25% dekstrozy, a następnie 10% dekstrozy z odpowiednimi elektrolitami z szybkością 10-12 mg glukozy / kg / minutę, aby osiągnąć / utrzymać stężenie glukozy w krwi poziom wyższy niż 5 mmol / L. Podstawą leczenia niedoboru MCAD i zapobieganie manifestacjom pierwotnym jest unikanie głodzenia. Różny jest czas „bezpiecznych” odstępów między posiłkami w zależności od wieku chorego. Konieczność zmniejszenia zawartości tłuszczu w diecie do mniej niż 20% całkowitej liczby kalorii oraz potrzeba suplementacji L-karnityną lub zwiększenia dawki L-karnityny podczas stresu metabolicznego są kontrowersyjne.
Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średnio- i długolancuchowych kwasów tłuszczowych	
Angelini, 2006 [84]	Leczenie jest podobne w przypadku LCHAD i MCADD: należy unikać postu i długich przerw między posiłkami, należy podawać dietę wysokowęglowodanową, niskotłuszczową. Suplementacja L-karnityną jest przydatna w zapobieganiu wtórnych niedoborów karnityny (dowody klasy IV). Najlepszą ochroną jest identyfikacja pacjentów w okresie bezobjawowym, tuż po urodzeniu. Można wykonać badania przesiewowe wszystkich noworodków poprzez wyszukiwanie typowych metabolitów w moczu.
Pierwotny deficyt karnityny	
Angelini, 2006 [84]	Suplementacja karnityny koryguje kardiomiopatię i inne objawy kliniczne. W niektórych przypadkach to leczenie może zapobiec potrzebie transplantacji serca. Dawka L-karnityny może wahać się od 100 do 600 mg / kg na dobę. Indywidualizacja dawkiowania może wymagać pomiarów poziomu karnityny w osoczu. Suplementacja karnityny postępowaniem bezpiecznym; obserwowano jedynie przypadki sporadycznej biegunki lub nieprzyjemnego zapachu ciała. W niektórych przypadkach można dotychczas dietę opartą o średniołańcuchowe triglicerydy. (dowody klasy IV).
El-Hattab, 2012. Aktualizacja 2016 [83]	Głównym leczeniem pierwotnego deficytu karnityny jest doustna suplementacja lewokarnityny (L-karnityna). Zazwyczaj wymagana jest wysoka dawka (100-400 mg / kg / dzień, podzielona na 3 dawki). Dawkę karnityny należy dostosować do stężenia karnityny w osoczu, które należy często mierzyć. Suplementacja L-karnityny ma stosunkowo niewiele skutków ubocznych. Wysokie dawki doustnej L-karnityny mogą powodować zwiększoną motorykę przewodu pokarmowego, biegunkę i dyskomfort jelitowy. Doustna L-karnityna może być metabolizowana przez bakterie jelitowe do trimetyloaminy, która ma rybi zapach. Doustny metronidazol w dawce 10 mg / kg / dobę przez 7-10 dni i / lub zmniejszenie dawki karnityny zwykle prowadzi do ustąpienia zapachu. Zaleca się suplementację L-karnityny także pacjentów bezobjawowych, aby zapobiec wystąpieniu dekomensacji podczas choroby współistniejącej lub stresu. Utrzymanie odpowiedniego stężenia karnityny w osoczu poprzez doustną suplementację L-karnityny i zapobieganie hipoglikemii (z częstym karmieniem i unikaniem głodówek) zazwyczaj eliminuje ryzyko powikłań metabolicznych, wątrobowych, sercowych i mięśniowych.
Defekty utleniania kwasów tłuszczowych	
British Inherited Metabolic Disease Group, 2017 [68]	Decyzje dotyczące leczenia powinny opierać się przede wszystkim na stanie klinicznym. Pierwszą decyzją dotyczącą terapii jest to, czy dziecko może być leczone doustnie lub czy będzie potrzebowało terapii dożylnej. Czynniki, które wpływają na decyzję: jak chore jest dziecko i czy w przeszłości występowały nagłe pogorszenia? Czy dziecko toleruje płynny doustny? Jeśli dziecko jest relatywnie w dobrym stanie - może być leczone doustnie, ale bardzo ostrożnie. Jeśli dziecko jest wyraźnie chore - musi być leczone dożylnie. W przypadku zastosowania trybu doustnego: Często nawadnianie pacjenta małymi porcjami roztworu elektrolitów, można zastosować karnitynę - 100 mg / kg / dobę w 4 dawkach podzielonych. Leczyć każdą infekcję. W przypadku zastosowania trybu dożylnego: Należy podać roztwór glukozy 200 mg / kg (2 ml / kg 10% glukozy lub 1 ml / kg 20% glukozy), następnie sól fizjologiczną 10 ml / kg (w przypadku słabego krążenia obwodowego 20 ml / kg) w bolusie natychmiast po glukozie; powtórzyc bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie; poziom elektrolitów należy sprawdzać co 24 h. Karnitynę należy suplementować wyłącznie doustnie (nie dożylnie, ponieważ długolancuchowe acylolancuchowe karnityny mogą być anymogenne) - 100 - 200 mg / kg / 24h w 4 dawkach podzielonych.

IDPH, 2012 [66]	W przypadku zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych, wczesna diagnoza i leczenie są niezbędne dla poprawy rokowania. Brak leczenia skutkuje znaczną niepełnosprawnością i ostatecznie śmiercią. Większość z tych chorób ma charakter przewlekły, z długotrwałymi epizodami hipoglikemii. W niektórych cięższych formach dłużej rokowanie jest bardzo złe. W przypadku większości zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych, postępowanie polega na unikaniu głodówki i postępowania medycznego w czasie choroby, zwłaszcza jeśli dziecko wymiotuje lub nie otrzymuje odpowiedniej dawki pokarmowej. W czasie choroby wspólstwierdzającej niemowlę / dziecko powinno zostać przyjęte do opieki medycznej w celu podania dożyłnej dekstrozy, aby zapobiec hipoglikemii. Dodatkowo karmityna, dieta niskotuszcowa i monitorowanie poziomu glukozy w domu, stanowią strategię leczenia w zależności od konkretnego zaburzenia.
Spiekerkoetter, 2009 [67]	Zalecenia zostały opracowane na podstawie obserwacji 75 pacjentów z zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z 18 ośrodków metabolicznych w Europie Środkowej. Jako, że powikłania choroby i rokowanie różnią się między różnymi zaburzeniami utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, a także zależą od nasilenia podstawowego niedoboru enzymu, zalecenia dotyczące leczenia muszą być specyficzne dla choroby i zależą od indywidualnej ciężkości choroby. Zalecenia ogólne dotyczą unikania przedłużonego postu (różny jest czas „bezpiecznych” przerw między posiłkami w zależności od wieku chorego), zawartości tłuszczu i węglowodanów w diecie. Suplementacja karmityną została uznana za kontrowersyjną ze względu na brak opublikowanych dowodów naukowych potwierdzających korzyści z jej długoterminowego stosowania.
Washington State Department of Health, 2010 [85]	LCADD, MCADD, VLCAD: Dieta niskotuszcowa oparta o niskołańcuchowe kwasy tłuszczowe, unikać głodzenia, olej MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, ang. <i>medium chain triglycerides</i>), L-karmityna.
Potter, 2011 [86]	Panel kanadyjskich ekspertów rekomenduje unikanie postu i zwiększenie częstości posiłków jako główną interwencję MCADD. Dla zaburzeń długołańcuchowych - unikanie postu. Pozostałe zalecenia obejmują suplementację L-karmityną (MCAD i LCHAD / niedobory MTP), ograniczenie tłuszczu w diecie, a dla zaburzeń długołańcuchowych: karmienia niemowląt piersią oraz suplementacja: niezbędnymi kwasami tłuszczowymi, węglowodanów, skrobia kukurydziana, multivitamiны.
Yamada, 2018 [87]	Najważniejszą strategią leczenia jest unikanie „wyzwalaczy” dekomensacji metabolicznej (np. gorączka, biegunka, wymioty, intensywny wysiłek fizyczny, przedłużony post i / lub przeciążenie długołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi) suplementacja średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych i stosowanie glukozy do żywej jako źródło energii podczas ostrej fazy. Suplementacja L-karmityną w niedoborze MADD lub CPT2 / CACT jest niezbędna, ponieważ te choroby skutkują wtórnym niedoborem karmityny.

2.9. Informacje o interwencji ocenianej

Tabela 7. Podstawowe informacje w zakresie ocenianej interwencji

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	L-KARNITYNA
Substancja czynna	L-karnityna w postaci krystalicznego proszku. W 100 g produktu znajduje się 100 g L-karnityny. 100 g produktu dostarcza 356 kcal.
Wskazanie do stosowania	Do postępowania dietetycznego w schorzeniach wymagających dodatkowej podaży L-karnityny. Produkt przeznaczony dla niemowląt, dzieci i dorosłych.
Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka musi być określona wyłącznie przez lekarza i zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta. Produkt wyłącznie do podawania dojelitowego. Proszek można mieszać z substytutami białka, dodawać do żywności komponowanej z produktów jednoskładnikowych, dodawać do innej żywności i napojów dozwolonych do spożycia, rozpuszczać w wodzie albo spożywać w postaci pasty.
Środki ostrożności	Należy stosować pod ścisłym nadzorem lekarza. Nie można stosować jako jedyne źródło pożywienia. Preparat nie nadaje się do podawania pozajelitowego.
Wnioskodawca	Nutricia Polska Sp. z o.o.
Data notyfikacji w Głównym Inspektoracie Sanitarnym	12.08.2019
Status refundacyjny w Polsce	Nierefundowany

Do sierpnia 2019 r. żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna nie znajdowała się w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w 2018 roku produkt ten pod nazwą *L-Carnitine Crystalline* był sprowadzany z zagranicy w ramach importu docelowego. Produkt pod nazwą L-Karnityna został znotyfikowany w Głównym Inspektoracie Sanitarnym 12.08.2019 jako żywność specjalnego przeznaczenia medycznego. Jest dostępny w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej od 13.08.2019.

2.10. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – L-KARNITYNA we wskazaniach: 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, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającego. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 6.06.2019 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [2], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [34], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [7], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [29], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [48], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [4], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [18], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [24], SBU (*Swedish Council on*

Technology Assessment in Health Care) [45] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [40].

Na chwilę obecną (stan na dzień 06.06.2019) zidentyfikowano 3 dokumenty dotyczące rekomendacji finansowania ocenianej interwencji na stronach francuskiej Haute Autorité de Santé (HAS).

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 06.06.2019]

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Haute Autorité de Santé [19]	2005	LEVOCARNIL roztwór do wstrzykiwań 1 g / 5 ml LEVOCARNIL 100 mg / ml, roztwór doustny 10 ml	<ul style="list-style-type: none"> - pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny; - wtórne niedobory karnityny związane z kwasem organicznym; - niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. 	Pozytywna, rekomendowany poziom refundacji: 65%	Niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów. Oceniane produkty stanowią element terapii substytucyjnej. Levocarnil jest leczeniem pierwszego wyboru i brak jest opcji alternatywnych.
Haute Autorité de Santé [20]	2013	LEVOCARNIL roztwór do wstrzykiwań 1 g / 5 ml LEVOCARNIL 100 mg / ml, roztwór doustny 10 ml	<ul style="list-style-type: none"> - pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny; - wtórne niedobory karnityny związane z kwasem organicznym; - niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. 	Pozytywna, podtrzymanie decyzji z 2005 roku	Niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów. Oceniane produkty stanowią element terapii substytucyjnej. Levocarnil jest leczeniem pierwszego wyboru i brak jest opcji alternatywnych.
Haute Autorité de Santé [21]	2015	LEVOCARNIL roztwór do wstrzykiwań 1 g / 5 ml LEVOCARNIL 100 mg / ml, roztwór doustny 10 ml	<ul style="list-style-type: none"> - pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny; - wtórne niedobory karnityny związane z kwasem organicznym; - niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. 	Pozytywna, podtrzymanie decyzji z 2013 roku	Niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów. Oceniane produkty stanowią element terapii substytucyjnej. Levocarnil jest leczeniem pierwszego wyboru i brak jest opcji alternatywnych.

Odnaleziono także zestawienie z (PHARMAC, październik 2017 [38]) dotyczące wydawania zgód na refundację L-karnityny dla indywidualnych pacjentów w okresie marzec 2012-sierpień 2017 w schorzeniach: pierwotny niedobór karnityny, niedobór translokazy karnityno-acylokarnitynowej, acyduria glutarowa typu 1, metylomalonowa, propionowa, niedobór wielu dehydrogenaz. Aktualnie (w lecznictwie szpitalnym w Nowej Zelandii Pharmaceutical Schedule, Section H - Hospital Medicines List, July 2019 [39]) (znajdują się postacie L-karnityny: kapsułki 500 mg, roztwór doustny 1000 mg/ 10 ml i roztwór do iniekcji 200 mg/ ml (a 5 ml).

W Kanadzie L-karnityna refundowana jest w ramach programu *Inherited Metabolic Diseases* w acyduriach organicznych, zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych, deficycie transportera karnityny oraz wtórnym deficycie karnityny [41].

3. INTERWENCJE OPCJONALNE

3.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2,4] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

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 [2]. 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 [2, 4].

3.2. Leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej

Wytyczne praktyki klinicznej oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych, mogą także funkcjonować, jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub opinie ekspertów medycznych w danej dziedzinie i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w tych krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały.

Analizę wytycznych praktyki klinicznej w niniejszym opracowaniu wykonano w oparciu o aktualne dokumenty opublikowane przez organizacje oraz towarzystwa naukowe (ogólnoświatowe, europejskie). Ze względu na rzadkość występowania kwasów organicznych, dostępność wytycznych klinicznych z tego zakresu jest ograniczona.

Dostępne wytyczne zgodnie podkreślają konieczność przestrzegania zaleceń dietetycznych, które stanowią podstawę leczenia. Podkreślają także konieczność ciągłej suplementacji L-karnityną, w dawkach zapewniających prawidłowe stężenie wolnej L-karnityny w osoczu zależnie od wskazania i stanu pacjenta. Jednakże standardem leczenia pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu jest stosowanie preparatów, które są zarejestrowane jako leki lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego do leczenia wrodzonych wad metabolizmu. W opinii dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, prof. IMiD, obecnie tylko preparat *L-Carnitine Crystalline* jest zarejestrowany do leczenia różnych wrodzonych wad metabolizmu, wymagających podaży karnityny. Opinie ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych przedstawiona w raporcie AOTMIT nr Nr: OT.4311.18.2018 [42]

Ekspert Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegijska
Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
metabolicznej

	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci		
Aktualnie stosowane technologie medyczne	MCC	Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości leucyny) i z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d); Dieta niskobiałkowa z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d), stosuje 28% pacjentów IP-CZD; Suplementacja karnityny (100 mg/kg/d), stosuje 0% pacjentów IPCZD	Standardem leczenia pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu jest stosowanie preparatów, które są zarejestrowane jako leki i lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego do leczenia wrodzonych wad metabolizmu. W przypadku L-karnityny, obecnie tylko preparat <i>L-Carnitine Cristalline</i> jest wg mojej wiedzy zarejestrowany do leczenia różnych wrodzonych wad metabolizmu, wymagających podaży karnityny. Wskazaniem do jej stosowania są te wrodzone wady metabolizmu, w przebiegu których dochodzi do pierwotnego (jak deficyt transportera karnityny; CUD) lub wtórnego niedoboru karnityny wolnej; jak np. acyduria organiczne (w tym acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa i 3-metylokrotynoglicynuria), zaburzenia beta oksydacji kwasów tłuszczowych (w tym deficyt translokazy karnityna-acylokarnityna; CACT). L karnityna pełni też ważną funkcję odtruwającą (np. w acyduriach organicznych jw.), eliminując toksyczne metabolity oraz zwiększając pulę wewnątrzmitochondrialnego koenzymu A.
GA I	GA I	Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości lizyny, z niską zawartością tryptofanu) z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d); Dieta niskobiałkowa z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d)	
IVA	IVA	Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości leucyny) i z suplementacją glicyny i karnityny (50-100 mg/kg/d), stosuje 100% pacjentów IP-CZD, technologia skuteczna	
MMA	MMA	Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości waliny, metioniny, treoniny, z niską zawartością izoleucyny) i dodatkową suplementacją aminokwasową, w tym karnityny (50-100 mg/kg/d), stosuje 83% pacjentów IP-CZD, technologia skuteczna Podaż hydroksykobalaminy, technologia skuteczna u pacjentów,	

którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12, stosuje 1 pacjent IP-CZD

Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości waliny, metioniny, treoniny, z niską zawartością izoleucyny) i dodatkową suplementacją aminokwasową, w tym karnityny (nawet powyżej 100 mg/kg/d), stosuje 100% pacjentów IP-CZD, technologia skuteczna

PA

CACT

Dieta z ograniczeniem LCT

Aktualnie dostępne opcje leczenia dietetycznego (o ile refundacją objęte są preparaty aminokwasowe) nie stanowią problemu. W większość w/w przypadków stosowanie karnityny jest konieczne.

Pacjenci muszą być leczeni preparatem o odpowiednim składzie, czyli tzw. „czystą” karnityną (bez dodatkowych substancji aktywnych). Na polskim rynku szeroko dostępne są suplementy dla sportowców lub osób odchudzających się, często zawierają one dodatkowe substancje aktywne, problemem jest ich podaż przez gastrostomię odżywczą lub zgłębnik nosowo-żołądkowy (np. tabletki są duże, nie daje się ich rozkruszyć), nie są środkami przeznaczenia medycznego, ich odbiorcą nie powinna być grupa chorych dzieci.

Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia

Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii

- Pierwotny deficyt karnityny;
- Inne zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych;
- Przewlekłe całkowite żywienie pozajelitowe (w tym długotrwałe);
- żywione pozajelitowo noworodki – w warunkach szpitalnych)

Nie odnaleziono żadnego oficjalnego dokumentu, który stanowiłby polskie wytyczne odnośnie leczenia 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.

3.3. Wybór komparatora i informacje o interwencji opcjonalnej

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 [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [2].

Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych związane jest z trudnością w wykazaniu aktywnego komparatora, ponieważ często oceniany lek stanowi jedyną terapię rekomendowaną w rozpatrywanym wskazaniu. Problem stanowi również brak badań porównawczych oraz niewielka ilość doniesień naukowych, wynikające z trudności w przeprowadzeniu miarodajnych badań naukowych w małych populacjach.

W opinii ekspertów i na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych, na dzień dzisiejszy nie ma w Polsce technologii alternatywnej dla L-karnityny we wskazaniach: dla 3-metylokrotonylo-glicynurii, acydurii glutarowej I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficytów utleniania kwasów tłuszczowych: deficytu dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-CoA średniołańcuchowych, długołańcuchowych i bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficytu mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, deficytu translokazy karnityny, deficytu transferazy karnityno-palmitynowej typu II, pierwotnego deficytu karnityny, i uogólnionego deficytu odwodorowania.

Na rynku polskim L-karnityna jest dostępna w postaci żywności specjalnego przeznaczenia medycznego, jednak zgodnie z rejestrem GIS skład żadnego z dostępnych preparatów nie odpowiada składowi preparatu L-Karnityna, a większość z nich stanowią preparaty dla sportowców. Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej Prof. J. Sykut-Cegielska wskazuje, że *wszystkie preparaty zawierające L-karnitynę, dostępne w dużej liczbie na rynku są suplementami diety, a więc nie spełniają wymogów koniecznych w przypadku produktów leczniczych pod względem skuteczności, ale i bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza u osób z genetycznie uwarunkowanymi chorobami i zwłaszcza u dzieci. Ponadto preparaty karnityny zawierają różne dodatkowe substancje, jak chrom, selen, tauryna, ornityna, arginina, pirydoksyna itp., a ich faktyczny skład często jest nieznan. Nie przeprowadzono żadnych badań (...) nad bezpieczeństwem przewlekłego ich stosowania u pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu. Często wymagają oni podawania dużych dawek L-karnityny (np. ok. 100 mg/kg/dobę), a zgodnie z zaleceniami producentów suplementów diety są one wskazane tylko dla dorosłych, a dawkowanie jest jednolite. Natomiast z danych MZ wynika, że pacjenci dla których sprowadzonych w latach 2016 – marzec 2018 produkt L-Carnitine Crystalline byli to głównie pacjenci pediatryczni (pacjenci <18 r.ż. stanowili 88,5%).*

Zgodnie z opinią Prof. J. Sykut-Cegielskiej: *Standardem leczenia pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu jest stosowanie preparatów, które są zarejestrowane jako leki lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego do leczenia wrodzonych wad metabolizmu.*

Należy ponadto podkreślić, iż zgodnie z dostępnymi danymi [42] oceniana interwencja tj. L-karnityna (dostępna pod nazwą *L-Carnitine Crystalline*) jest objęta refundacją w ramach procedury importu docelowego. W oparciu o powyższe informacje uznano za bezzasadne porównywanie tych samych technologii medycznych względem siebie, a tym samym w ramach analizy efektywności klinicznej odstąpiono od powyższego porównania.

Podsumowując: w ocenianych wskazaniach **brak jest alternatywnych technologii medycznych (alternatywą jest brak suplementacji L-karnityną)**. Zdaniem Prof. J. Sykut-Cegielskiej: *Obecnie w przedmiotowych wskazaniach tylko preparat L-Carnitine Crystalline daje gwarancję bezpieczeństwa i skuteczności.*

4. WYNIKI ZDROWOTNE

4.1. Punkty końcowe

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W oparciu o przegląd dostępnej literatury jako punkty końcowe uznano informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny.

5. TYP BADANIA

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku badań typu RCT planowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

6. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego: L-Karnityna, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
Populacja (wskazanie)	Populacja pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią, acydurią glutarową I, acydurią izowalerianową, acydurią metylomalonową, acydurią propionową, deficytem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, w tym: z deficytem dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficytem dehydrogenazy acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficytem mitochondrialnego białka różfunkcyjnego, deficytem translokazy karnityny, deficytem transferazy karnityno-palmitynowej, typu II, deficytem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uogólnionym deficytem odwodorowania i pierwotnym deficytem karnityny.
Interwencja	L-karnityna
Komparator	Brak interwencji
Wyniki zdrowotne	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny
Typ badań	Bez zawężeń
Inne	Publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim, a w uzasadnionych przypadkach – także w innych. Badania opublikowane i nieopublikowane (pod warunkiem dostępności opisu badania i wyników).

7. PROJEKT PROGRAMU LEKOWEGO

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

[REDACTED]

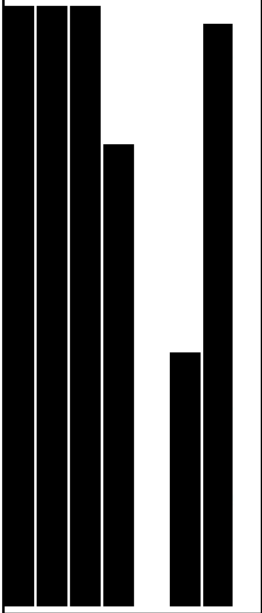
[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

 A large rectangular area containing several thick black vertical bars of varying heights, completely obscuring any text or graphics that might have been present.		
---	--	--

8. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. [REDACTED]
3. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (czerwiec 2019).
4. AWMMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> (czerwiec 2019).
5. Baumgartner MR., Hörster F., Dionisi-Vici C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:130.
6. British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): www.bimdg.org.uk (czerwiec 2019).
7. CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*): <http://www.cadth.ca/> (czerwiec 2019).
8. Caterino M., Chandler RJ., Sloan JL. et al. The proteome of methylmalonic acidemia (MMA): elucidation of altered pathways in patient livers. *Mol Biosyst.* 2016 Feb; 12(2): 566–574.
9. Chakrapani A., Sivakumar P., McKiernan PJ. Metabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *J Pediatr* 140: 261–263.
10. Chapman KA., Gropman AL., MacLeod E. et al. Acute management of propionic academia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 16–25.
11. Couce ML., Aldamiz-Echevarria L., Bueno MA. et al. Genotype and phenotype characterization in a Spanish cohort with isovaleric acidemia. *Journal of Human Genetics* (2017) 62, 355–360.
12. Deodato F., Boenzi S., Santorelli FM. et al. Methylmalonic and propionic aciduria. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 142C:104–112 (2006).
13. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD): <https://www.eimd-registry.org> (czerwiec 2019).
14. Fraser J., Venditti CP. Methylmalonic and Propionic Acidemias: Clinical Management Update. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Dec; 28(6): 682–693.
15. Grünert SC., Wendel U., Lindner M. et al. Clinical and neurocognitive outcome in symptomatic isovaleric acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012, 7:9.
16. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 2011;170:21–34.
17. Häberle J., Chakrapani A., Ah Mew N. et al. Hyperammonaemia in classic organic acidemias: a review of the literature and two case histories. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:219.
18. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <http://www.has-sante.fr> (czerwiec 2019).
19. HAS (*Haute Autorité de Santé*): <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031815.pdf> (czerwiec 2019).
20. HAS (*Haute Autorité de Santé*): https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11558_LEVOCARNIL_RI_REEV_POP_CIBLE_Avis2_CT11558.pdf (czerwiec 2019).
21. HAS (*Haute Autorité de Santé*): https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14768_LEVOCARNIL_PIS_RI_Avis1_CT14768.pdf (czerwiec 2019).
22. Heringer J., Valayannopoulos V., Lund AM. et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *Journal of inherited metabolic disease.* 2016;39(3):341–53.
23. <https://www.orpha.net> (czerwiec 2019).
24. IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*): <https://www.iqwig.de/> (czerwiec 2019).
25. Leonard JV., Walter JH., McKiernan PJ. (2001). The management of organic acidemias: the role of transplantation. *J Inherit Metab Dis* 24: 309–311.
26. Manoli I., Sloan JL., Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. *Gene Reviews.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>.
27. Martinez Alvarez L., Jameson E., Parry NR. Et al. Optic neuropathy in methylmalonic acidemia and propionic acidemia. *Br J Ophthalmol.* 2016;100:98–104.
28. Martín-Hernandez E., Lee PJ., Micciche A. et al. Long-term needs of adult patients with organic acidemias: outcome and prognostic factors. *J Inherit Metab Dis* (2009) 32:523–533.
29. NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*): <http://www.nice.org.uk/> (czerwiec 2019).
30. Nyhan WL., Gargus JJ., Boyle K. et al. Progressive neurologic disability in methylmalonic acidemia despite transplantation of the liver. *Eur J Pediatr.* 2002;161:377–9.

31. Obwieszczenie z dnia 6 kwietnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 39).
32. Ogier de Baulny H., Benoist JF., Rigal O. et al. Methylmalonic and propionic acidaemias: Management and outcome. *J. Inherit. Metab. Dis.* 28 (2005) 415-423.
33. Pascarella A., Rosa M., Della Casa R. et al. Isovaleric Acidemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(5-6):399.
34. PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*): <http://www.health.gov.au> (czerwiec 2019).
35. Pena L., Burton BK. Survey of health status and complications among propionic academia patients. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1641-6.
36. Pena L., Franks J., Chapman KA. Natural history of propionic academia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 5-9.
37. Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022. Program Polityki Zdrowotnej Ministra Zdrowia.
38. PHARMAC: Named Patient Pharmaceutical Assessment (NPPA) decisions. <https://www.pharmac.govt.nz/tools-resources/forms/exceptional-circumstances/nppa-decisions/> (czerwiec 2019).
39. PHARMAC <https://www.pharmac.govt.nz/wwwtrs/HMLOnline.php?osq=carnitine> (czerwiec 2019).
40. PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (czerwiec 2019).
41. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care: http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/docs/imd_food_list.pdf (czerwiec 2019).
42. Raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Oceny Technologii Medycznych Nr: OT.4311.18.2018. L- Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
43. Romano S., Valayannopoulos V., Touati G. et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr.* 2010;156:128-34.
44. 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.
45. SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*): <http://www.sbu.se/en/> (czerwiec 2019).
46. Schreiber J., Chapman KA., Summar ML. et al. Neurologic considerations in propionic academia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 10-15.
47. Shchelochkov OA., Carrillo N., Venditti C. Propionic Acidemia. *Gene Reviews.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92946/>
48. SMC (*Scottish Medicines Consortium*): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (czerwiec 2019).
49. Splinter K., Niemi AK., Cox R. et al. Impaired Health-Related Quality of Life in Children and Families Affected by Methylmalonic Acidemia. *J Genet Counsel.* Published Online: 14 December 2015.
50. Sutton VR., Chapman KA., Gropman AL. et al. Chronic management and health supervision of individuals with propionic academia. *Molecular Genetics and Metabolism* 105 (2012) 26-33.
51. Touati G., Valayannopoulos V., Mention K. et al. Methylmalonic and propionic acidurias: management without or with a few supplements of specific amino acid mixture. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29:288-98.
52. 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.).
53. Vockley J., Ensenauer R. Isovaleric Acidemia: New Aspects of Genetic and Phenotypic Heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 May 15; 142C(2): 95-103.
54. Wang J., Li E., Wang L. et al. Genetic analysis of four cases of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cblC type. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(8): 9337-9341.
55. Yannicelli S. Nutrition therapy of organic acidaemias with amino acid-based formulas: Emphasis on methylmalonic and propionic acidaemia. *J Inherit Metab Dis* (2006) 29:281-287.
56. Zwickler T., Lindner M., Aydin HI. et al. Diagnostic work-up and management of patients with isolated methylmalonic acidurias in European metabolic centres. *J Inherit Metab Dis* (2008) 31:361-367.
57. Kölker S., Christensen E., et al., „Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations”, *J Inherit Metab Dis* (2011) 34:677-694
58. European Medicine Agency: Orphan drugs and rare diseases at a glance. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-drugs-rare-diseases-glance_en.pdf (czerwiec 2019)

59. Arnold, G. L., Koeberl, D. D., Matern, D., Barshop, B., Braverman, N., Burton, B., & Goodman, S. I. (2008). A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 93(4), 363-370.
60. Orphanet. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=3297&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=3-metylokrotonylo-glicynuria-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Izolowany-deficyt-karboksylazy-3-metylokrotonylo-CoA&title=Izolowany%20deficyt%20karboksylazy%203-metylokrotonylo-CoA&search=Disease_Search_Simple (czerwiec 2019).
61. Matern D, Rinaldo P. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2015 Mar 5]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019 (czerwiec 2019).
62. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). Glutaric Aciduria type I. http://www.e-imd.org/rc/e-imd/hm/Article/2011/e-imd-20110728-200127-697/src/hm_fullText/en/GlutaricAciduriaTypeI.pdf (czerwiec 2019).
63. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborDehydrogenazyglutarylocoa-PLplAbs3564.pdf> (czerwiec 2019).
64. British Inherited Metabolic Disease Group. Adult emergency management glutaric aciduria type 1. http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_GA1-rev_2015_320135_09012016.pdf (czerwiec 2019).
65. Boy, N., Mühlhausen, C., Maier, E. M., Heringer, J., Assmann, B., Burgard, P., ... & Hoffmann, G. F. (2017). Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision *Journal of inherited metabolic disease*, 40(1), 75-101.
66. Illinois Department of Public Health, MCAD and Other Fatty Acid Oxidation Disorders , Information for Physicians and Other Health Care Providers, Newborn Screening Office of Health Promotion, 2012.
67. Spiekerkoetter, U., Lindner, M., Santer, R., Grotzke, M., Baumgartner, M. R., Boehles, H., ... & de Klerk, H. (2009). Treatment recommendations in long-chain fatty acid oxidation defects: consensus from a workshop. *Journal of inherited metabolic disease*, 32(4), 498-505.
68. British Inherited Metabolic Disease Group. Long chain fat oxidation disorders - acute decompensation. http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-LCFAO-v5_515623_05042017.pdf (czerwiec 2019).
69. Alberta Health Services (AHS). Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. 2019. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/nms/if-hp-nms-mcad.pdf> (czerwiec 2019).
70. Orphanet <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborDehydrogenazyAcyl-CoASredniolancuchowychKwasowTluszczowych-PlplAbs3570.pdf> (czerwiec 2019).
71. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborDehydrogenazy3-hydroksyacylo-CoAlugolancuchowychKwasowluszczowych-PlplAbs3555.pdf> (czerwiec 2019).
72. Orphanet <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborMitochondrialnegoBialkaTrojfuncyjnego-PlplAbs3294.pdf> (czerwiec 2019).
73. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborDehydrogenazAcyl-CoAkwasowTluszczowych-PlplAbs8766.pdf> (czerwiec 2019).
74. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/PL/UkladowyPierwotnyNiedoborKarnityny-PlplAbs3316.pdf> (czerwiec 2019).
75. Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Quijada-Fraile P, Dalmau J, Molina-Marrero S, Pérez B, Merinero B. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature. *JIMD Rep.* 20:11-20.
76. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborTranslokazyKarnitynoacylokarnitynowej-PlplAbs3343.pdf> (czerwiec 2019).
77. Leslie ND, Valencia CA, Strauss AW, et al. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2009 May 28 [Updated 2019 May 23]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
78. Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/PL/NiedoborDehydrogenazyAcyl-CoAbardzoDlugolancuchowychKwas-wTluszczowych-PlplAbs8768.pdf> (czerwiec 2019).
79. European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD): Acydurie Organiczne (czerwiec 2019).

80. Knottnerus S.J., Bleekek J.C., Wüst R.C. et al.: Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* (2018) 19:93–106.
81. Longo N., Amat di San Filippo C., Pasquali M: Disorders of Carnitine Transport and the Carnitine Cycle. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 142C:77–85 (2006).
82. Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency. 2004 Aug 27 [Updated 2019 Jan 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> (czerwiec 2019)
83. El-Hattab AW. Systemic Primary Carnitine Deficiency. 2012 Mar 15 [Updated 2016 Nov 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> (czerwiec 2019)
84. Angelini C., Federico A., Reichmann H. et al.: Fatty acid mitochondrial disorders. *European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd Edition*. © 2011 Blackwell Publishing Ltd. ISBN: 978-1-405-18533-2.
85. Washington State Department of Health. *Nutrition Interventions for Children With Special Health Care Needs*. 3rd edition, 2010.
86. Potter B.K., Little J., Chakraborty P. et al.: Variability in the clinical management of fatty acid oxidation disorders: results of a survey of Canadian metabolic physicians. *J Inherit Metab Dis* (2012) 35:115–123.
87. Yamada K., Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Human Genetics*, <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0527-7>. Published online 06 November 2018.
88. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-karnityny. Instytut Arcana. Kraków 2019. Praca nieopublikowana.
89. Merritt J.L., Norris M., Kanungo S.: Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med* 2018;6(24):473. http://www.e-imd.org/rc/e-imd/htm/Article/2011/e-imd-20110729-235456-354/src/htm_fullText/pl/aciduries_org_POL.pdf (czerwiec 2019)

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Podsumowanie różnic w parametrach diagnostycznych kwasów organicznych (PA i MMA) i zaburzeń cyklu mocznikowego [17]	14
Tabela 2. Podsumowanie diagnostyki [34]	17
Tabela 3. Prezentacja objawów klinicznych w postaci ostrej i przewlekłej kwasicy propionowej i metylomalonowej [5]	20
Tabela 4. Częstość występowania objawów obserwowanych w MMA/PA [5]	21
Tabela 5. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację L-karnityny.	27
Tabela 6. Wytyczne praktyki klinicznej	28
Tabela 7. Podstawowe informacje w zakresie ocenianej interwencji	37
Tabela 8. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji wnioskowanej w Polsce i na świecie [data wyszukiwania: 06.06.2019]	38
Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych przedstawiona w raporcie AOTMiT nr Nr: OT.4311.18.2018 [42]	40
Tabela 10. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)	46

10. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Bloki metaboliczne występujące w kwasicach organicznych [79].....	8
Rysunek 2. Schemat mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych u ludzi [80].....	9