



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją L-karnityny**

w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.2.2020

Data ukończenia: 03.02.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Nutricia Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Nutricia Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Nutricia Polska Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd</b>	brak danych
<b>CACT</b>	Deficyt translokazy karnityny (ang. <i>carnitine-acylcarnitine translocase deficiency</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (confidence interval)
<b>CPT2 (CPT 2D)</b>	Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (ang. <i>carnitine palmitoyltransferase II</i> )
<b>CUD</b>	Pierwotny deficyt karnityny (ang. <i>carnitine uptake deficiency, CUD</i> / ang. <i>primary carnitine deficiency, PCD</i> )
<b>DDD</b>	Definiowana dzienna dawka (ang. <i>defined daily dose</i> )
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>GA I</b>	Acyduria glutarowa typu I (ang. <i>glutaric acidemia type-1</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IVA</b>	Kwasica izowalerianowa (ang. <i>isovaleric aciduria</i> )
<b>Kg m.c.</b>	Kilogram masy ciała
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LC-FAOD</b>	Zaburzenia utleniania długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>long-chain fatty acid oxidation disorders</i> )
<b>LCHADD</b>	Zaburzenia mitochondrialnego utleniania długłańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency</i> )
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
<b>MADD</b>	Deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA, uogólniony deficyt odwodorownia (ang. <i>multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency</i> )
<b>MCADD</b>	Niedobór dehydrogenazy acylokoenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i> )
<b>MCC</b>	3-metylokrotonylo-glicynuria
<b>MCG</b>	3-metylokrotonylo-glicynuria
<b>MELAS</b>	zespół: miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i udar (ang. <i>mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke</i> )
<b>mg</b>	Miligram
<b>MMA</b>	Acyduria metylomalonowa / kwasica metylomalonowa (ang. <i>methylmalonic aciduria</i> )
<b>MTP</b>	Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (ang. <i>mitochondrial trifunctional protein</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	Nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PA</b>	Acyduria propionowa / kwasica propionowa (ang. <i>propionic acidemia</i> )
<b>PCD</b>	Pierwotny deficyt karnityny (ang. <i>carnitine uptake deficiency, CUD</i> / ang. <i>primary carnitine deficiency, PCD</i> )
<b>PKB</b>	Produkt krajowy brutto
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)

<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TG</b>	Triglicerydy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>VLCADD</b>	Zaburzenia mitochondrialnego utleniania bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. <i>very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i> )
<b>VO<sub>2</sub>max</b>	Maksymalny pułap tlenowy (V - volume, O <sub>2</sub> - oxygen, max - maximum)
<b>Wnioskodawca</b>	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	25
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	25
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	25
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	32
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	34
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	34
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>35</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	36
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	37
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	44
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematyczny wnioskodawcy .....	44
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	45
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	65
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	66
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	66

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	67
4.3.	Komentarz Agencji .....	68
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>72</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>72</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>72</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>74</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>74</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>74</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>75</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>75</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>77</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>77</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>77</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji.....</b>	<b>78</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>78</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>79</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	80
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	85
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	86
6.4.	Komentarz Agencji .....	86
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>87</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>88</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>89</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>91</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>92</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>96</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>97</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>98</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>102</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

16.01.2020  
PLR.4600.1416.2019.10.PB (JKB)

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu
- 

Wnioskowana technologia:

- **L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017**
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długłańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniłańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- W ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017 – XXXXXXXXXX
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Nutricia Polska Sp. z o.o.  
ul. Bobrowiecka, 8  
00-728 Warszawa  
Polska

---

Wnioskodawca

Nutricia Polska Sp. z o.o.  
ul. Bobrowiecka, 8  
00-728 Warszawa  
Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.01.2020 r., znak PLR.4600.1416.2019.10.PB (JKB), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją **L-karnityny\* w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania\*\* – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”**.

\* Zgodnie z nomenklaturą UE (oraz etykietą produktu) wnioskowana technologia to „żywność specjalnego przeznaczenia medycznego” (nazewnictwo obowiązujące od 20 lipca 2016 zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady UE nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r., <https://gis.gov.pl/zywnosc-i-woda/kategorie-zywnosci-dla-okreslonych-grup/>); niemniej jednak we wniosku refundacyjnym oraz Ustawie o refundacji zastosowano nazwę „środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego”.

\*\* W toku prac analitycy Agencji nie odnaleźli jednostki chorobowej o nazwie „uogólniony deficyt odwodorowania”. Wg strony [www.orpha.net](http://www.orpha.net)<sup>1</sup> skrót MADD (ang. *multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency*) tłumaczony jest jako „mnogi niedobór dehydrogenazy acetylo-CoA” (w literaturze odnaleziono także inne tłumaczenia: „deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych” i „deficyt dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych”). Ponieważ w programie lekowym rozwinięcie skrótu MADD to „uogólniony deficyt odwodorowania”, dlatego dla ułatwienia w dalszych częściach analizy weryfikacyjnej nazwa ta będzie stosowana.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego: L-Karnityna. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.;
- Analiza efektywności klinicznej dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.;
- Analiza ekonomiczna dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego - L-karnityny. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego - L-karnityny. [redacted] Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.

<sup>1</sup> [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=PL&Expert=26791](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&Expert=26791) [data dostępu: 03.02.2020 r.].



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianej technologii

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017
<b>Kod ATC</b>	Nie dotyczy
<b>Substancja czynna</b>	L-karnityna
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<i>W ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długotańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”</i>
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka musi być określona wyłącznie przez lekarza i zależy od wieku, masy ciała oraz stanu klinicznego pacjenta.
<b>Droga podania</b>	Podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Nie dotyczy

Źródło: Etykieta L-karnityna [E49118Z01] załączona do wniosku; wniosek refundacyjny

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	12.08.2019 r., Główny Inspektorat Sanitarny*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Do postępowania dietetycznego w schorzeniach wymagających dodatkowej podaży L-karnityny, jako uzupełnienie diety.
<b>Status leku sierociego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nie dotyczy

Źródło: Etykieta L-karnityna [E49118Z01] oraz pismu wnioskodawcy do GIS załączone do wniosku

\* zgodnie z pismem wnioskodawcy do GIS załączonym do wniosku

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Oceniana interwencja (L-karnityna) była przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT) i deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny; CUD) [BIP 222/2016] oraz w 2018 roku we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT) i zespół MELAS [BIP 54/2018] oraz deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCAD) [BIP 187/2018].

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące L-Carnitine Crystalline

Rok oceny	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
2016 <sup>2</sup>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 13/2017 z dnia 30 stycznia 2017 roku</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznała za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, fio ki á 1 g, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.), we wskazaniach: 3-metylokrotonyloglicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT), deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny; CUD), przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Negatywne stanowisko Rady wynika głównie z faktu, że polscy pacjenci mogą nabyć krystaliczną L-karnitynę po znacznie niższej cenie niż wnioskowany produkt. Rada proponuje rozważenie zwiększenia dostępności L-karnityny poprzez umieszczenie jej na liście surowców farmaceutycznych stosowanych w aptekach.</p>	<p><b>Rekomendacja nr 7/2017 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 marca 2017 roku</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonyloglicynuria - MCC; acyduria glutarowa I - GA I; acyduria izowalerianowa - IVA; acyduria metylomalonowa - MMA; acyduria propionowa - PA; deficyt translokazy karnityny - CACT; deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny) – CUD.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznał, że dostępne dowody nie uzasadniają wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>
2018 <sup>3</sup>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2018 z dnia 7 maja 2018 roku</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniach: 3-metylokrotonyloglicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS.</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u> Żywność specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline w ww. wskazaniach była przedmiotem oceny Agencji w 2016 roku. W 2017 r. uzyskała negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji. Brak jest dowodów naukowych dobrej jakości na skuteczność preparatu. Rada proponuje rozważenie zwiększenia dostępności L-karnityny poprzez umieszczenie jej na liście surowców farmaceutycznych w aptekach ogólnodostępnych.</p>	<p><b>Rekomendacja nr 44/2018 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 maja 2018 roku</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa, 3-metylokrotonyloglicynuria, deficyt CACT, zespół MELAS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Śsspż L-Carnitine Crystalline był przedmiotem oceny Agencji w 2017 r. we wskazaniach: 3-metylokrotonyloglicynuria (MCC), acyduria glutarowa I (GA I), acyduria izowalerianowa (IVA), acyduria metylomalonowa (MMA), acyduria propionowa (PA), deficyt translokazy karnityny (CACT) oraz deficyt transportera karnityny (pierwotny deficyt karnityny; CUD). Uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa Agencji. W Rekomendacji Prezesa Agencji wskazano, że dostępne dowody nie uzasadniają wydawania zgód na refundację śsspż L-Carnitine Crystalline w ocenianych wskazaniach.</p>
2018 <sup>4</sup>	<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku</b></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 mg, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).</p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u> Brak jest przekonujących dowodów naukowych na efektywność L-karnityny w MCADD. Eksperti</p>	<p><b>Rekomendacja nr 11/2019 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 8 marca 2019 r.</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek á 1 g, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie</p>

<sup>2</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materiały-2016/4814-222-2016-zlc> BIP 222/2016

<sup>3</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materiały-2018/5455-54-2018-zlc> BIP 54/2018

<sup>4</sup> <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materiały-2018/5737-187-2018-zlc> BIP 187/2018

Rok oceny	Stanowisko RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	zwracają uwagę, że podstawowym leczeniem w MCADD jest stosowanie regularnych posiłków oraz unikanie przedłużonego głodzenia.	<p>zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD).</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. W związku z powyższym ocenę skuteczności i bezpieczeństwa L-karnityny przeprowadzono na podstawie badań niskiej jakości –prospektywnych i retrospektywnych.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	L-karnityna, proszek, 50 x 1 g., kod EAN: 5016533045017 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. [REDACTED]</p> <p>1.1. [REDACTED]</p> <p>1.2. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>

<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	
<b>Kryteria wyłączenia z programu:</b>	
<b>Dawkowanie</b>	
<b>Badania przy kwalifikacji i monitorowanie leczenia</b>	

	[Redacted content]
--	--------------------

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją L-karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”. Zgodnie z etykietą produktu załączoną do wniosku L-karnityna ma być stosowana w przypadku „postępowania dietetycznego w schorzeniach wymagających dodatkowej podaży L-karnityny, jako uzupełnienie diety.”

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### 3-METYLOKROTONYLO-GLICYNURIA (MCG)

#### Definicja

3-metylokrotonylo-glicynuria (ang. *3-methylcrotonylglycinuria*), ICD-10 E71.1, zwana także inaczej niedoborem karboksylazy 3-metylokrotonyl-CoA (ang. *3-methylcrotonyl-Coenzyme A carboxylase deficiency*, 3-MCCD) jest to dziedziczne zaburzenie metabolizmu leucyny. Należy ono do chorób rzadkich. Charakteryzuje się zmiennym obrazem klinicznym – w okresie niemowlęcym może występować przełom metaboliczny, natomiast u osób dorosłych możliwy jest brak objawów.

[Źródło: Orphanet 2014]

#### Epidemiologia

3-metylokrotonylo-glicynuria jest jedną z najpowszechniejszych kwasic organicznych. Wysoką częstość występowania zaburzenia potwierdzono dzięki wprowadzeniu przesiewowych programów badania noworodków w oparciu o tandemowy spektrometr mas. Szacuje się, że w Europie częstość urodzeń osób chorych na 3-MCCD wynosi od 1:50 000 do 1:30 000.

[Źródło: Orphanet 2014]

#### Etiologia i patogeneza

Za występowanie 3-MCCD odpowiedzialne są mutacje w genach *MCCC1* (3q27.1) lub *MCCC2* (5q12-q13). Oba powyższe geny są odpowiedzialne za kodowanie podjednostki alfa oraz beta MCCazy – podjednostki te katalizują czwarty etap w szlaku katabolicznym leucyny. Występowanie mutacji w tych genach skutkuje obniżeniem lub całkowitym brakiem aktywności 3-MCC, co umożliwia gromadzenie się toksycznych produktów ubocznych przetwarzania leucyny i powoduje wystąpienie objawów klinicznych. Stwierdzono, że pokrewieństwo skutkujące homozygotycznością dla patogennych mutacji w drugim genie chorób rzadkich może być związane z występowaniem niespecyficzkich ciężkich fenotypów 3-metylokrotonylo-glicynurii.

[Źródło: Orphanet 2014]

#### Obraz kliniczny

Osoby chore na 3-MCCD charakteryzują się zmiennym fenotypem klinicznym. Zdecydowana większość osób chorych nie wykazuje objawów, jedynie u niektórych osób wskutek wystąpienia czynników wyzwalających obserwuje się występowanie kwasicy organicznej. Większość pacjentów objawowych cechuje się prawidłowym rozwojem i wzrostem, aż do momentu pojawienia się ostrego przełomu metabolicznego, występującego zazwyczaj po łagodnej infekcji, głodówce bądź po wprowadzenia diety wysokobiałkowej. Najczęściej ma to miejsce pomiędzy 2. a 33. miesiącem życia. Do objawów choroby

należą wymioty, bezdech oraz śpiączka. Obserwuje się także rzadkie przypadki wystąpienia osłabienia, zmniejszenia napięcia mięśniowego, opóźnienia rozwojowego oraz zaburzeń neurologicznych, takich jak udar metaboliczny, niedowład połowiczny czy encefalopatia. Osoby chore zazwyczaj nie mają żadnych objawów pomiędzy poszczególnymi epizodami przełomu metabolicznego. U niektórych pacjentów możliwy jest także całkowity brak objawów aż do wieku dorosłego, w którym może pojawić się osłabienie i zmęczenie, jednakże niektórzy chorzy pozostają bezobjawowi przez całe życie.

[Źródło: Orphanet 2014]

### Rozpoznanie

Dzięki wykonywanym badaniom przesiewowym noworodków przy wykorzystaniu tandemowego spektrometru mas możliwe jest stwierdzenie zwiększenia poziomu C5-hydroksyacetylokarnityny w kropli krwi. Badania kwasów organicznych w moczu wykazują podniesiony poziom kwasu 3-hydroksyzowalerianowego oraz 3-metylokrotonyglycyny. Poziom karnityny w surowicy może być obniżony. Pomiary w limfocytach i fibroblastach wykazują niską aktywność 3-MCC lub całkowity brak aktywności, przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej aktywności pozostałych enzymów karboksylazy. Badania laboratoryjne wykonywane w trakcie ostrego kryzysu metabolicznego wykazują występowanie kwasicy metabolicznej, hipoglikemii, a czasem także łagodnej formy hiperamonemii. Potwierdzenie rozpoznania jest możliwe dzięki przeprowadzeniu molekularnych badań genetycznych, które identyfikują dwa allele powodujące chorobę. Zaleca się korzystanie z poradnictwa genetycznego, gdyż 3-MCCD jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Ponadto w rodzinach, w których stwierdzono występowanie mutacji powodujących chorobę dostępna jest także diagnostyka prenatalna.

Diagnostyka 3-metylokrotonylo-glicynurii jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2014, PBPN 2015]

### Rokowanie

Rokowanie dla osób chorych na 3-MCCD jest zazwyczaj dobre, jednakże w dużej mierze zależne od stopnia nasilenia występujących objawów choroby.

[Źródło: Orphanet 2014]

### Leczenie i cele leczenia

W leczeniu 3-metylokrotonylo-glicynurii bardzo ważna jest wczesna diagnoza, która może zmniejszyć ryzyko wystąpienia ciężkiego przełomu metabolicznego. Pacjenci, którzy nie mają objawów choroby często nie wymagają leczenia. U niektórych osób chorych może być konieczne stosowanie doustnej suplementacji

L-karnityną. Dieta mająca na celu ograniczenie spożycia leucyny zazwyczaj jest nieuzasadniona. Zaleca się unikania postzczenia oraz sytuacji wywołujących stres, w szczególności w przypadku niemowląt i małych dzieci, a także regularne monitorowanie stężenia wolnej karnityny. W przypadku istnienia choroby współtowarzyszącej, należy wdrożyć schemat leczenia polegający na podaniu dożylnie glukozy oraz korekcie acydozy.

[Źródło: Orphanet 2014]

## **ACYDURIA GLUTAROWA TYPU I (GA I)**

### Definicja

Acyduria glutarowa typu I (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA I), ICD-10 E71.3, zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie, należącem do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

[Źródło: Orphanet 2013]

### Epidemiologia

Acyduria glutarowa typu I występuje najczęściej u rdzennej ludności w Kanadzie, Podróżników Irlandzkich oraz w plemieniu Lumbee w Ameryce Północnej. Częstość występowania szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPN 2015]

## Etiologia i patogenez

Choroba jest spowodowana mutacjami w genie *GCDH*, który znajduje się na chromosomie 19p13.2, zaangażowanym w szlaki kataboliczne L-lizyny, L-hydroksylizyny i L-tryptofanu. W genie *GCDH* odnotowano ponad 200 mutacji. W przebiegu choroby dochodzi do nagromadzenia kwasu glutarowego (ang. *glutaric acid*, GA), kwasu 3-hydroksyglutarowego (3-OH-GA) i glutakonowego oraz glutarylkarnityny w płynach ustrojowych.

[Źródło: Orphanet 2013]

## Obraz kliniczny

U 75% chorych na GA I w wieku niemowlęcym obserwuje się makrocefalię, hipotonię oraz drażliwość. U niektórych osób objawy nie występują. W przypadku dzieci niezdiagnozowanych, pierwszy przełom encefalopatyczny ma miejsce pomiędzy 3. a 36. miesiącem życia i zazwyczaj jest związany z gorączką, bądź przebytych szczepieniem czy też zabiegiem chirurgicznym. Przełom encefalopatyczny charakteryzuje się hipotonią, utratą zdolności motorycznych i drgawkami, które powodują obustronne uszkodzenia prądkowia z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówki. Acyduria glutarowa typu I może w niektórych przypadkach prowadzić do hipoglikemii i kwasicy. Przełomy encefalopatyczne mijają u dzieci powyżej 6. roku życia, które są odpowiednio leczone. Choroba może mieć późny lub skryty początek.

[Źródło: Orphanet 2013]

## Rozpoznanie

W przypadku bezobjawowej postaci choroby rozpoznanie może nastąpić podczas rutynowych przesiewowych badań noworodków. Jeżeli natomiast badania takie nie są dostępne, należy postawić rozpoznanie na podstawie występujących objawów klinicznych, a następnie zweryfikować w oparciu o badania neuroradiologiczne, w których wykrywa się uszkodzenia jąder podstawnych. Rozpoznanie choroby ostatecznie potwierdza analiza genetyczna lub pomiar podwyższonych poziomów GA, 3-OH-GA, kwasu glutakonowego i glutarylkarnityny w ilościowej analizie kwasów organicznych w moczu, przy wykorzystaniu chromatografii gazowej ze spektrometrią mas lub tandemowej spektrometrii masowej (diagnostyka acylokarnityny).

Często GA I jest rozpoznawane błędnie. Rozpoznanie różnicowe obejmuje m.in. zapalenie mózgu, zespół Reye'a, rodzinną niemowlęcą obustronną martwicę zlokalizowaną w prądkowiu, uszkodzenie mózgu wywołane szczepieniem.

W rodzinach obarczonych ryzykiem można przeprowadzić badania prenatalne, polegające na analizie enzymatycznej *GCDH* (ang. *glutaryl-CoA dehydrogenase*) kosmówki lub poprzez pomiar poziomu GA w płynie owodniowym.

Diagnostyka acydurii glutarowej typu I jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPB 2015]

## Rokowanie

Rokowanie jest zależne od szybkości rozpoznania choroby oraz od podjętego leczenia. Obecnie acydurię glutarową typu I klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć.

[Źródło: Orphanet 2013]

## Leczenie i cele leczenia

Terapia osób chorych obejmuje obecnie stosowanie diety o niskiej zawartości lizyny oraz suplementację karnityną. Zwiększona ilość glutarylokarnityny w przebiegu choroby powoduje zmniejszenie zawartości karnityny w organizmie. Dlatego podstawowym preparatem stosowanym w GA I jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach. L-karnityna ma działanie odtruwające, ponieważ łączy się z toksycznym kwasem glutarowym i tworzy związek zwany glutarylokarnityną, który jest bezpieczny i wydalany z moczem.

W przypadku ostrych epizodów należy zwiększyć podaż energii (20-100% powyżej zalecanego dziennego spożycia), wyeliminować naturalne białko przez 24-48 godzin, a następnie je przywrócić. Należy także podwoić dawkę suplementowanej L-karnityny oraz ściśle monitorować mocznik, glukozę, elektrolity, balans płynów oraz stan wątroby. Konieczne jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych medycyny ratunkowej, aby zapobiec uszkodzeniu neuronów i późniejszej wtórnej dystonii.

[Źródło: Orphanet 2013, Ars Vivendi 2014]

## **ACYDURIA IZOWALERIANOWA (IVA)**

### **Definicja**

Acyduria (kwasica) izowalerianowa (ang. *isovaleric acidemia*, IVA) ICD-10 E71.1, jest acydurią organiczną, dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się niedoborem dehydrogenazy izowalerylo-CoA i dużą zmiennością kliniczną. Może ujawnić się w niemowlęctwie ostrymi objawami, takimi jak wymioty, słaby przyrost masy ciała, drgawki, letarg, charakterystyczny zapach „spoconych stóp”, ostre zapalenie trzustki, łagodne do ciężkiego opóźnienie rozwoju lub w okresie dzieciństwa kwasicą metaboliczną (wywołaną przez długotrwałe głodzenie, zwiększoną podaż bogatobiałkowych pokarmów czy infekcje).

[Źródło: Orphanet 2014]

### **Epidemiologia**

Częstość występowania acydurii izowalerianowej w Stanach Zjednoczonych szacuje się na 1:250 000.

[Źródło: Orphanet 2013]

### **Etiologia i patogeneza**

Acyduria izowalerianowa jest to rzadka choroba genetyczna, dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Występujące objawy są spowodowane niedoborem enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA.

[Źródło: NORD 2007]

### **Obraz kliniczny**

Acyduria izowalerianowa może występować w postaci ostrej bądź przewlekłej okresowej. Objawy mogą wystąpić w dowolnym momencie życia, zarówno w pierwszym tygodniu po urodzeniu jak i w wieku dojrzałym. Charakterystycznymi objawami są ataki wymiotów, brak apetytu i apatia. Niemowlęta z acydurią izowalerianową stają się coraz bardziej apatyczne, czasem występuje także trzęsienie się lub drżenie. Często obserwuje się obniżenie temperatury ciała – hipotermię. W większości przypadków osoby chore wydzielają silny zapach „spoconych stóp”. Okresowa postać choroby jest zazwyczaj spowodowana infekcją górnych dróg oddechowych bądź spożywaniem nadmiernej ilości białka w diecie. Zwykle następuje ciężka kwasica, we krwi oraz w tkankach stwierdza się obecność ciał ketonowych i istnieje ryzyko, że chory zapadnie w śpiączkę. Takie epizody zdarzają się najczęściej we wczesnym niemowlęctwie i dzieciństwie, a ich częstotliwość zmniejsza się wraz z dojrzewaniem. Dzieci chore na acydurię izowalerianową często wykazują naturalną awersję do spożywania białka.

[Źródło: NORD 2007]

### **Rozpoznanie**

Acydurię izowalerianową można w niektórych przypadkach rozpoznać jeszcze przed porodem poprzez pomiar stężenia nieprawidłowych metabolitów w płynie owodniowym lub poprzez pomiar aktywności enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA w płynie lub w tkankach pobranych z płodu bądź z macicy w trakcie ciąży (wykonanie amniopunkcji bądź biopsji kosmówki). Chorobę można także rozpoznać po narodzinach dzięki badaniom przesiewowym noworodków przy wykorzystaniu tandemowego spektrometru mas.

W ciężkich przypadkach choroba jest zwykle diagnozowana w pierwszych tygodniach życia, w oparciu o przeprowadzoną ocenę kliniczną, szczegółowy wywiad rodzinny oraz specjalistyczne badania. Badania laboratoryjne są prowadzone zazwyczaj na leukocytach bądź na fibroblastach, w celu potwierdzenia zmniejszonej aktywności enzymu dehydrogenazy izowalerylo-CoA. Dodatkowe badania laboratoryjne mogą ujawnić zbyt wysoki poziom kwasów i zwiększone nagromadzenie ciał ketonowych w tkankach i w płynach ustrojowych, świadczące o wystąpieniu kwasicy ketonowej. Charakterystyczną cechą choroby jest także zwiększenie stężenia glicyny we krwi i w moczu (hiperglicynemia oraz hiperglicynuria), wysokie stężenie amoniaku we krwi (hiperamonemia), a także obniżony poziom płytek krwi oraz białych krwinek (małopłytkowość oraz neutropenia).

Diagnostyka acydurii izowalerianowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: NORD 2007, PBPN 2015]



## Rokowanie

Choroba może być śmiertelna, jeśli leczenie nie zostanie wdrożone natychmiastowo. Opisywano również przewlekły przebieg choroby z okresowymi zaostrzeniami, a także pacjentów bezobjawowych.

[Źródło: Orphanet 2014]

## Leczenie i cele leczenia

W leczeniu acydurii izowalerianowej stosuje się suplementację L-karnityną oraz dietę ograniczającą spożycie aminokwasu – leucyny. Terapią ratującą życie jest codzienne podawanie glicyny w dawce 150-300 mg na dobę, co umożliwi prawidłowy wzrost oraz rozwój chorego. Pozostałe formy leczenia są terapią objawową oraz podtrzymującą.

[Źródło: NORD 2007]

## ACYDURIA METYLOMALONOWA (MMA)

### Definicja

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA), ICD-10 E71.1, jest to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego. Kwas metylomalonowy pochodzi 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. 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 pacjentów. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

[Źródło: Raport Nr: AOTM-BP-431-5,6(B)/2014]

### Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń. Duża różnica wynika z niewystarczających badań. W opinii ekspertów szacowana wielkość populacji oscyluje wokół 8-10 osób rocznie.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPN 2015]

### Etiologia i patogenez

Acyduria metylomalonowa wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylo - koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów.

[Źródło: Orphanet 2013]

### Obraz kliniczny

U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach życia dziecka, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiótnienie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci.

[Źródło: Orphanet 2013]

### Rozpoznanie

Ostateczna diagnoza acydurii metylomalonowej opiera się na analizie kwasów organicznych (wysokie stężenie kwasu propionowego i metylomalonowego) w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. Ustalenie konkretnego podtypu enzymatycznego wymaga badań reakcji na witaminę B<sub>12</sub>, znaczenie <sup>14</sup>C propionianu, analiza komplementacyjna, oznaczenie dystrybucji kobalaminy. Jako uzupełnienie badań wykonuje się badania różnych mutacji w jednym z genów związanych z acydurią metylomalonową, z potwierdzeniem występowania danych mutacji u rodziców dziecka w celu ustalenia rozpoznania.

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2013, PBPN 2015]

## Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

[Źródło: Orphanet 2013]

## Leczenie i cele leczenia

Najskuteczniejszą formą leczenia jest wprowadzenie specjalnej, ubogiej w białko, diety (wymaga ona wykluczenia z codziennego jadłospisu m.in. nabiału, mięsa, ryb, owoców morza oraz jajek). Uzupełnieniem leczenia jest antybiotykoterapia, L-karnityna oraz biotyna. W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby. Przy bardzo poważnym zatruciu konieczna jest hospitalizacja, a także nawadnianie chorego dziecka.

[Źródło: Orphanet 2013]

## ACYDURIA PROPIONOWA (PA)

### Definicja

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA), ICD-10 E71.1, zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana deficytem karboksylazy propionilo-koenzymu A. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

[Źródło: Orphanet 2014]

### Epidemiologia

Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 – 1:100 000 żywych urodzeń. Jednakże w niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej.

[Źródło: Orphanet 2014, PBPN 2015]

### Etiologia i patogenez

Kwasica propionowa jest spowodowana występowaniem mutacji w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22). Powyższe geny są odpowiedzialne za kodowanie podjednostek alfa i beta podjednostki karboksylazy propionilo-koenzymu A.

[Źródło: Orphanet 2014]

### Obraz kliniczny

Acyduria propionowa występuje w następujących postaciach: ciężkiej o początku w okresie noworodkowym, przerywanej o późnym początku oraz przewlekłej postępującej.

W postaci ciężkiej rozpoczynającej się w okresie noworodkowym w ciągu kilkunastu godzin bądź tygodni po urodzeniu, występują objawy pancytopenii oraz zespołu intoksykacji, takie jak np. zaburzenia karmienia, wymioty, zaburzenia świadomości.

W postaci przerywanej o późnym początku, choroba objawia się po roku lub później epizodami metabolicznej dekompensacji prowokowanymi katabolizmem w przebiegu gorączki, wymiotów, urazu. U pacjentów mogą także wystąpić ostre przełomy neurologiczne charakteryzujące się dystonią, sztywnością, choreoatetozą i demencją, wywołaną zawałem zwojów podstawy.

W postaci przewlekłej choroba objawia się brakiem prawidłowego rozwoju i wzrostu, wymiotami, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego, hipotonią, drgawkami.

Do powikłań występujących w przebiegu acydurii propionowej należą: niepełnosprawność intelektualna, neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

[Źródło: Orphanet 2014]

### Rozpoznanie

Acyduria propionowa może zostać rozpoznana poprzez stwierdzenie podwyższonego poziomu propionilo-karnityny podczas wykonywania badań noworodków. W przypadkach objawowych w skutek dekompensacji metabolicznej obserwuje się kwasicę, ketozę, zwiększoną lukę anionową, hipermleczanemię, hiperglicynemię, hiperamonemię, hipoglikemię oraz cytopenię. W badaniu moczu wykonywanym metodą GC/MS wykrywa się 3-hydroksypropionian, metylocytrynian, propionilo-glicynę

i propionilo-karnitynę (także w okresie pomiędzy przełomami). Diagnozę potwierdza się poprzez wykrycie deficytu aktywności enzymatycznej lub stwierdzenie mutacji w genie PCCA lub PCCB.

Diagnostyka acydurii propionowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: Orphanet 2014, PBPN 2015]

### **Rokowanie**

Wczesne wykrycie i leczenie prowadzi do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżywalność we wczesnym dzieciństwie, jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego pozostaje wysoki. Otwarte pozostaje pytanie o korzystny wpływ wczesnej transplantacji wątroby na dalsze rokowanie.

[Źródło: Orphanet 2014]

### **Leczenie i cele leczenia**

Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W leczeniu hiperamonemii stosuje się benzoesan sodowy, karbamylglutaminian lub hemodializy. Leczenie żywieniowe, a w szczególności restrykcja białka ma kluczowe znaczenie w przewlekłym leczeniu pacjentów z acydurią propionową. Należy regularnie monitorować wzrastanie pacjentów. W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną. Zastosowanie odpowiedniej terapii poprawia sprawność intelektualną pacjentów.

[Źródło: Orphanet 2014]

## **ZABURZENIA SPALANIA DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (LC-FAOD)**

### **Definicja**

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. 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.

**DEFICYT 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.

**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.

**DEFICYT TRANSLOKAZY KARNITYNY** (ang. carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACT) – ICD-10: E71.3, zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych wynikające z niedoboru translokazy karnitynoacylokarnitynowej.

**DEFICYT TRANSFERAZY KARNITYNO-PALMITYNOWEJ TYPU II (CPT2)** (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.

**DEFICYT DEHYDROGENAZY ACYLO-COA ŚREDNIOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH** (ang. medium chain acylCoA dehydrogenase, MCADD) – ICD-10: E71.3, jest wrodzonym defektem mitochondrialnego utleniania kwasów tłuszczowych.

**PIERWOTNY DEFICYT KARNITYNY (ang. carnitine uptake deficiency, CUD / ang. primary carnitine deficiency, PCD) – ICD-10: E71.3** jest potencjalnie letalnym zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych.

**UOGÓLNIONY DEFICYT ODWODOROWANIA tj. deficyt dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (ang. multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency, MADD) – ICD-10: E71.3,** Jest zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych i aminokwasów.

### Etiologia i patogeneza

Niedobór dehydrogenazy acylo-koenzymu A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD) jest zaburzeniem mitochondrialnego  $\beta$ -utleniania kwasów tłuszczowych.  $\beta$ -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.

$\beta$ -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.

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.

Dehydrogenaza acylo-CoA (bardzo) długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD), katalizuje początkowy etap mitochondrialnego  $\beta$ -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.

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. 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).

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  $\beta$ -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  $\beta$ -oksydacja. Niedobór CACT powoduje niedostępność długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do  $\beta$ -oksydacji mitochondrialnej i ketogenezy.

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.

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.

### Epidemiologia

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.

Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń. W opinii eksperta klinicznego prof. J. Książyka, szacowana populacja chorych na MMA w Polsce to 4 osoby [Raport AOTMiT nr OT.4311.18.2018]. W opinii eksperta klinicznego

liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MMA to

Częstość występowania acydurii propionowej na świecie jest szacowana pomiędzy 1:50 000, a 1:100 000 żywych urodzeń. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób. W niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej i wynosi 1: 2 000 do 1:5000 żywych urodzeń. Liczba pacjentów z PA w Polsce oszacowana przez eksperta klinicznego prof. J. Książyka, wynosi 10 osób [Raport AOTMiT nr OT.4311.18.2018]. W opinii eksperta klinicznego

liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem PA to

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

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. Liczba pacjentów z GA I w Polsce oszacowana przez eksperta klinicznego prof. J. Książyka, wynosi 15-20 osób [Raport AOTMiT nr OT.4311.18.2018]. W opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem GA I to

3-metylokrotonylo-glicynuria jest jednym z najczęstszych wrodzonych błędów metabolizmu. Częstość występowania szacuje się na 1:36 000 urodzeń. Liczebność polskiej populacji wg prof. Książyka wynosi 7 osób [Raport AOTMiT nr OT.4311.18.2018]. W opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MCC to , z czego kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ( ).

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. W opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem MCADD to , z czego kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ( ).

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. W opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów

w Polsce z rozpoznaniem LCHADD [redacted], z czego [redacted] kwalifikuje się do leczenia L-karnityną ([redacted]).

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

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

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

Częstość występowania deficytu transferazy karnityno-palmitynowej, typu II szacuje się na około 1:300 000, ale choroba ujawnia się częściej u młodych mężczyzn. Opisano około dwudziestu rodzin ze śmiertelną postacią noworodkową, około 28 rodzin z ciężką postacią wątrobowo-mięśnia sercowego. Opublikowano wyniki ponad 300 przypadków miopacyjnej postaci niedoboru CPT II. Objawy postaci miopacyjnej mogą być łagodne, a upośledzenie fizyczne może nie wystąpić; zatem ta forma niedoboru CPT II może być niedoceniana. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CPT II [redacted].

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

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. W opinii eksperta klinicznego [redacted] liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem CUD to [redacted].

## Rokowanie

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 milowych 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.

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.

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 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. 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.

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 ciągłe ryzyko wystąpienia ostrych okresowych epizodów z wymiotami, odwodnieniem, hipoketotyczną hipoglikemią i kwasicą z hepatomegalią lub miopatią ze spichrzeniem lipidów. Nieprawidłowości metaboliczne obejmują kwasicę mlekzanową 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 długołańcuchowych kwasów dikarboksylogowych oraz izowaleryglicyny, izobutyryloglicyny i 2-metylobutyryloglicyny. Dysfunkcja kanalików nerkowych powoduje uogólnioną aminoacidurię. Postać noworodkowa jest nieuchronnie śmiertelna. Rokowanie przy łagodniejszych fenotypach jest bardziej pomyślne.

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 mózgowie, torbielowatą dysplazją mózgu i agenezją ciała modelowatego. 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.

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 hiperamonemia z podniesieniem CK i testy czynności wątroby. Karnityna poziomy 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.

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 dekomensację metaboliczną w okresie niemowlęcym, kardiomiopatię w dzieciństwie, zmęczenie w wieku dorosłym lub brak objawów. Najczęściej występuje postać niemowlęca objawiająca się dekomensacjami metabolicznymi i dziecięcą prezentacją postaci miopatyczną. Prezentacja objawów występuje najczęściej w wieku od trzech miesięcy do dwóch lat, z epizodami dekomensacji 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 dekomensacji 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. 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.

Źródła: Orphanet 2019, PBPN 2019, OT.4311.18.2018, APD Wnioskodawcy (Arnold 2008, Baumgartner 2014, Kölker 2011, IDPH 2012, Vitoria 2015, Leslie 2009, Knottnerus 2018)

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane Ministerstwa Zdrowia

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia dnia 31.01.2020 r. dotyczącymi sprowadzania L-karnityny w ramach importu docelowego – w latach 2017-2019 wydano 257 zgód dla 80 indywidualnych pacjentów.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 6. Dane otrzymane od Ministerstwa Zdrowia dot. sprowadzania L-karnityny w ramach importu docelowego (otrzymane dn. 31.01.2020 r.)**

Rok (lata)	Wydane zgody (wnioski rozpatrzone pozytywnie)*	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach
2017 r.	82	50
2018 r.	81	56
2019 r.	94	66
<b>2017 – 2019 r.</b>	<b>257</b>	<b>80</b>

\* zgody zostały wydane dla pacjentów ze wskazaniami: „deficyt MCAD”, „3-metylokrotonyloglicynuria”, acyduria glutarowa typu 1”, „acyduria izowalerianowa”, „acyduria metylomalonowa”, „acyduria propionowa”, „deficyt CACT”, „deficyt kobalaminy C”, „E71.1”, „E71.2”, „E71.3”, „E72.3”, „E88.8”, „deficyt LCHAD”, „niedobór (deficyt) karnityny”, „pierwotny deficyt (niedobór) karnityny”, „zespół MELAS”.

**Tabela 7. Podsumowanie danych MZ dotyczących liczebności populacji, która uzyskała zgodę na import docelowy L-karnityny w latach 2016 - marzec 2018 [źródło: Raport AOTMiT nr OT.4311.18.2018]**

Nazwa preparatu, postać, dawka, opakowanie	Wskazanie	Wydane zgody	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach
L-Carnitine Crystalline, proszek, fiolki á 1 g, opakowanie á 50 fiolek	3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC	8	6
	acyduria glutarowa I – GA I	49	13
	acyduria izowalerianowa – IVA	24	8
	acyduria metylomalonowa – MMA	24	10
	acyduria propionowa – PA	31	9
	deficyt translokazy karnityny – CACT	23	5
	zespół MELAS	0*	1
	<b>2016 - marzec 2018</b>	<b>159</b>	<b>52</b>

\* w przypadku wskazania: zespół MELAS Minister Zdrowia nie wydał decyzji dotyczącej refundacji

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dokonano aktualizacji wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w poprzednich opracowaniach Agencji dotyczących stosowania L-karnityny we wskazaniach zgodnych ze Zleceniem MZ:

- „L-Carnitine Crystalline we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.” (Nr: OT.4311.35.2018);

- „L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.” (Nr: OT.4311.18.2018);
- „L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, deficyt transportera karnityny, (pierwotny deficyt karnityny) – CUD. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.” (Nr: OT.431.4.2016).

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji i omawianej substancji czynnej);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

Zastosowano słowa kluczowe: *carnitine, 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, 3-Methylcrotonylglycinuria, BMCC deficiency, Glutaric aciduria, isovaleric academia, academia metilmalonica, academia propionica, long-chain fatty acid oxidation defect, LCFAOD, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, primary carnitine deficiency, multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency.*

Wyszukiwanie przeprowadzono w 30.01.2020 r. Do analizy włączono prace opublikowane w ciągu ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

W odnalezionych wytycznych zaleca się suplementację karnityną jako jedną ze składowych strategii leczenia. Jedynie w przypadku zastosowania karnityny w leczeniu MCADD wskazano na wątpliwości dot. jej zastosowania (NHS 2016), a także w publikacji Yamada 2018 przedstawiono ograniczenia dot. zastosowania karnityny w LCHADD i VLCADD.

Dla wskazań dwóch wskazań (MCG i CUD) nie odnaleziono wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Pod tabelką przedstawiono podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych we wcześniejszych opracowaniach Agencji dotyczących stosowania L-karnityny we wskazaniach zgodnych ze Zleceniem MZ.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<b>MCG - 3-metylokrotonylo-glicynuria</b>	
Nie odnaleziono wytycznych.	
<b>GA I - Acyduria glutarowa typu I</b>	
<b>Boy 2016</b>	<p><u>Zachowawcze leczenie metaboliczne:</u> Leczenie metaboliczne oraz regularny monitoring stanu zdrowia pacjenta powinien być prowadzony przez interdyscyplinarny zespół w wyspecjalizowanym ośrodku zajmującym się chorobami metabolicznymi. (*R silna)</p> <p>Nie ma dowodów na występowanie korzyści klinicznych ze stosowania wysokich dawek argininy suplementowanej doustnie bądź dożylnie w przypadku leczenia ratunkowego. Dlatego też spożycie argininy powinno odbywać się poprzez stosowanie diety niskolizynowej z ograniczoną zawartością tryptofanu, zawierającą argininę. (*S)</p> <p>U dzieci powyżej 6. roku życia zaleca się stosowanie diety niskolizynowej oraz podawanie mieszanin aminokwasowych nie zawierających lizyny ani tryptofanu. (*R silna)</p> <p>Powyżej 6. roku życia dieta powinna być dostosowana do wieku chorego, przy uwzględnieniu odpowiedniej podaży białka. Zmiany w diecie powinny być konsultowane ze specjalistą. (*R)</p> <p><b>L-karnityna</b> powinna być podawana pacjentom przez całe życie, w dawkach zapewniających prawidłowe stężenie wolnej L-karnityny w osoczu. (*R)</p> <p><u>Leczenie ratunkowe:</u> Zaleca się niezwłoczne wdrożenie leczenia ratunkowego w przypadku wystąpienia gorączki, reakcji zapalnych po szczepieniach lub w razie postępowania okołoperacyjnego (do 6. roku życia). (*R - silna)</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku leczenia ratunkowego dzieci powyżej 6. roku życia należy wziąć pod uwagę występowanie ciężkich chorób oraz postępowanie okołoperacyjne. Wówczas leczenie ratunkowe powinno przebiegać tak samo jak w przypadku dzieci do 6. roku życia. (*R)</p> <p><i>*R – rekomendacja, S – stanowisko. Poziom rekomendacji został opisany zgodnie z kryteriami stosowanymi przez SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network), natomiast wnioskowanie dotyczące jakości dowodów na podstawie stanowiska jest ograniczone, lecz autorzy publikacji uznali iż uwzględnienie stanowisk jest również ważne w ramach dobrej praktyki klinicznej. Silne rekomendacje uwzględniają: dowody wysokiej jakości, wysoki stopień pewności, że efekty zostaną osiągnięte, ryzyko wystąpienia jedynie nielicznych efektów ubocznych terapii, wysoki stopień akceptacji rekomendowanej terapii wśród osób chorych.</i></p>
<p><b>EIMD 2016</b> (Europa)</p>	<p><u>Postępowanie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskolizynowa z jednoczesnym zapewnieniem właściwej podaży białek, kluczowych aminokwasów, energii, mikro/makroelementów i witamin);</li> <li>• Suplementacja <b>L-karnityną</b>: 100 mg na kg masy ciała na dzień;</li> <li>• Brak dowodów dotyczących korzyści ze stosowania suplementacji ryboflawiną;</li> <li>• Leczenie ratunkowe, mające na celu przeciwdziałanie występowaniu ostrej encefalopatii podczas stanu katabolicznego; podejmowane w sytuacjach ryzykownych (choroby z przebiegającą gorączką, zabiegi chirurgiczne czy szczepienia): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zapobieganie lub odwrócenie stanu katabolicznego poprzez podawanie wysokokalorycznych węglowodanów (plus insulina jeśli jest niezbędna);</li> <li>○ redukcja neurotoksycznych metabolitów poprzez przejściową redukcję lub eliminację naturalnych protein przez okres czasu wynoszący od 24 do 48 godzin;</li> <li>○ zwiększone tworzenie glutarylkarnityny i zapobieganie wtórnemu niedoborowi <b>karnityny</b> poprzez jej suplementację;</li> <li>○ utrzymywanie właściwego nawodnienia, poziomu elektrolitów i pH.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Postępowanie w powikłaniach neurologicznych</u></p> <p>Pacjenci dystoniczni wymagają postępowania multidyscyplinarnego. Baklofen i benzodiazepiny w monoterapii lub w skojarzeniu stosowane są najczęściej w I linii leczenia. Baklofen podawany doustnie był skutecznym w leczeniu ostrej dystonii u dzieci.</p> <p>Leki cholinolityczne (triheksyfenidyl) można rozważyć w II linii leczenia dystonii, w szczególności u młodzieży i dorosłych.</p> <p>Toksynę botulinową typu A można zastosować w ramach terapii uzupełniającej w ostrej dystonii ogniskowej.</p>
<p><b>BIMDG 2015</b> Aktualizacja: wrzesień 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Leczenie dorosłych pacjentów.</b></p> <p><u>Leczenie podstawowe:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) unikanie wyzwalaczy metabolicznej dekompensacji, takich jak głodzenie – zawsze musi zostać zapewnione odpowiednie spożycie węglowodanów - doustnie lub dożylnie. Szybkie leczenie gorączki i współistniejącej choroby.</li> <li>2) dieta niskobiałkowa - wielu dorosłych pacjentów samo narzuca umiarkowane zmniejszenie spożycia białka z un kaniem żywności wysokobiałkowej, takiej jak mięso, ryby i nabiał. Niektórzy inni mają bardziej formalną dietę niskobiałkową i stosować suplementy aminokwasowe wolne od lizyny.</li> <li>3) <b>suplementacja karnityny</b> - zazwyczaj 50-100 mg / kg / dzień dla osoby dorosłej . Wielu pacjentów wykazuje niedobory karnityny; suplementacja karnityny może zapobiec epizodom dekompensacji metabolicznych.</li> </ol> <p><u>Leczenie stanów nagłych:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) opanowanie odwodnienia za pomocą 0,9% NaCl.</li> <li>2) podanie dożylnie 10% glukozy z szybkością 2 ml/kg/h</li> <li>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.</li> <li>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.</li> <li>5) Leczyć wszelkie infekcje lub inne problemy kliniczne.</li> <li>6) Podawać analgezję, przeciwwgorączkowo lub przeciwwymiotnie, zgodnie z wymaganiami.</li> </ol>
<p><b>BIMDG 2008a</b> (2016) Aktualizacja: wrzesień 2016 (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Acyduria glutarowa typu I. Ostra dekompensacja u dzieci.</b></p> <p>Leczenie ma na celu zminimalizowanie gromadzenia się toksycznych metabolitów poprzez zapobieganie rozpadowi białek i promowanie ich wydalania poprzez zastosowanie <b>karnityny</b>.</p> <p>Na podstawie stanu klinicznego pacjenta należy dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki).</p> <p><u>Podanie doustne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektrolity</li> <li>• Aminokwasy</li> <li>• Karnityna 200 mg/kg/24h w 4 dawkach podzielonych</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Roztwór glukozy</li> <li>• Roztwór soli fizjologicznej</li> <li>• Karnityna 200 mg/kg/24h w 4 dawkach podzielonych lub jako bolus 100 mg/ kg w 30 minut, a następnie infuzja dawki 4 mg/kg/h</li> <li>• aminokwasy</li> <li>• potas</li> <li>• arginina</li> <li>• insulinę, jeżeli istnieją wskazania</li> </ul>
<b>IVA - Acyduria izowalerianowa</b>	
<p><b>BIMDG 2008 (2016)</b> Aktualizacja: wrzesień 2016 <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Leczenie ma na celu zmniejszenie produkcji kwasu izowalerianowego i zwiększenie jego usuwania. Pacjenci są leczeni dietą niskobiałkową, glicyną i <b>karnityną</b>.</p> <p><b>Acyduria izowalerianowa - ostra dekompensacja</b></p> <p>Na podstawie stanu klinicznego pacjenta należy dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki).</p> <p><u>Podanie doustne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podaj roztwór glukozy (stężenie i objętość zależna od wieku pacjenta,</li> <li>• elektrolity,</li> <li>• glicyna 300 mg/kg/ 24 h w 4 podzielonych dawkach;</li> <li>• karnityna 100 mg/kg/ 24 h w 4 dawkach podzielonych.</li> </ul> <p><u>Podanie dożylnie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podaj roztwór glukozy</li> <li>• podaj sól fizjologiczną</li> <li>• w przypadku wystąpienia hiperglikemii (stężenie glukozy we krwi przekracza 8 mmol / l), należy rozpocząć podawanie insuliny,</li> <li>• karnityna dożylnie w dawce 100 –200 mg/kg/24h we wlewie ciągłym lub w trzech dawkach podzielonych.</li> </ul>
<b>MMA - acyduria metylomalonowa</b>	
<p><b>BIMDG 2018 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>MMA - acyduria metylomalonowa – leczenie dorosłych.</b></p> <p>Leczenie ma na celu zmniejszenie źródeł prekursorów, dlatego pacjenci są leczeni dietą niskobiałkową i preparatami - <b>karnityną</b> i metronidazolem. Leczenie zastępcze karnityną - zwykle 50-100 mg/kg/dzień dla osoby dorosłej.</p> <p><b>Ostra dekompensacja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyrównanie odwodnienia</li> <li>• Kontynuuj doustną karnitynę, jeśli to możliwe (100 mg/kg/dzień w dawkach podzielonych) – gdy brak tolerancji dawek doustnych - rozpocznij wlew podtrzymujący karnitynę 100 mg/kg/dzień dożylnie</li> <li>• Redukcja podaży białek</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Leczenie zaparć</li> </ul>
<b>PA - acyduria propionowa</b>	
<p><b>BIMDG 2008 (2017*)</b> *Aktualizacja: kwiecień 2017 <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p>Ogólne leczenie ma na celu zmniejszenie źródeł prekursorów, dlatego pacjenci są leczeni dietą niskobiałkową i preparatami - <b>karnityną</b> i metronidazolem</p> <p><b>Acyduria propionowa - ostra dekompensacja - dzieci</b></p> <p>Na podstawie stanu klinicznego pacjenta dokonać wyboru pomiędzy leczeniem doustnym (stosunkowo dobry stan pacjenta, brak wymiotów) a dożylnym (pozostałe przypadki).</p> <p><u>Podanie doustne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podaj roztwór glukozy (stężenie i objętość zależna od wieku pacjenta,</li> <li>• karnityna 100 - 200 mg/kg w 4 dawkach podzielonych,</li> <li>• metronidazol 7,5 mg / kg co 8 godzin,</li> <li>• w przypadku współistniejących chorób/infekcji należy zastosować ich standardowe leczenie, leczyć zaparcia (które zwiększają, wchłanianie propionianu z jelit).</li> </ul>
<b>LC-FAOD - zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD, VLCADD, deficyt MTP, deficyt CACT, deficyt CPT2)</b>	
<p><b>BIMDG 2008 (2017)</b> *Aktualizacja: styczeń 2017</p>	<p><b>Ostra dekompensacja</b></p> <p>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 płyny doustne? Jeśli dziecko jest relatywnie w</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<b>(Wielka Brytania)</b>	<p>dobrym stanie - może być leczone doustnie, ale bardzo ostrożnie. Jeśli dziecko jest wyraźnie chore - musi być leczone dożylnie.</p> <p><u>Podanie doustne:</u> Częste nawadnianie pacjenta małymi porcjami roztworu elektrolitów, można zastosować karnitynę w dawce 100 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych. Leczyć każdą infekcję.</p> <p><u>Podanie dożylne:</u> 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; powtórzyć bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie; poziom elektrolitów należy sprawdzać co 24 h. Karnitynę należy suplementować wyłącznie doustnie (nie dożylnie, ponieważ długołańcuchowe acylokarnityny mogą być arytmogenne) - 100 - 200 mg / kg / 24h w 4 dawkach podzielonych.</p>
<b>Yamada 2018</b>	<p>Uważa się, że suplementacja <b>L-karnityny</b> w FAOD (zaburzenia spalania kwasów tłuszczowych) utrzymuje stężenie karnityny w surowicy i eliminuje toksyczne AC (acylokarnityna). Jednak stosowanie suplementacji L-karnityną jest obecnie kontrowersyjne. Na przykład nie jest to zalecane w przypadku niedoboru LC-FAOD lub MCAD, ponieważ nie udowodniono korzystnego efektu suplementacji L-karnityny. W szczególności należy unikać suplementacji L-karnityną w czasie poważnych zaburzeń metabolicznych u pacjentów z niedoborami VLCAD i TFP / LCHAD z powodu ryzyka arytmii wywołanej nagromadzeniem LC-AC. Wcześniej opisaliśmy dwoje rodzeństwa z niedoborem VLCAD cierpiących na nawracającą rabdomiolizę tylko podczas suplementacji L-karnityną. Ten opis przypadku sugeruje, że suplementacja L-karnityny może powodować pogorszenie stanów patologicznych pacjentów z niedoborem VLCAD. W przeciwieństwie do tego, doniesiono, że suplementacja L-karnityny nie zwiększa poziomów LC-AC u pacjentów z LC-FAOD na diecie triheptanoinowej, podczas gdy ułatwia eksport nadmiernych toksycznych związków pośrednich LC-acylo-CoA jako AC i zachowuje poziomy wolnego CoA.</p>
<b>MCADD - deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych</b>	
<b>BIMDG 2015 (Wielka Brytania)</b>	<p><b>Leczenie noworodków z MCADD z historią przypadków w rodzinie.</b></p> <p>Celem leczenia jest zapewnienie alternatywnego źródła energii i zahamowania mobilizacji kwasów tłuszczowych dostarczając odpowiednią ilość glukozy – dojelitowo lub dożylnie.</p> <p>Istotne jest, aby mieć pewność, iż dziecko ma dobre przyswajanie mleka, by zapobiec problemom. Niemowlęta urodzone w terminie powinny być karmione przynajmniej co 4 godziny, a wcześniaki przynajmniej co 3 godziny od momentu urodzenia. Jeśli dziecko nie zjada odpowiednich ilości pokarmu poprzez butelkę czy pierś to należy wprowadzić sondę nosowo-żołądkową i podawać ilość pokarmu odpowiednią ze względu na wiek i wzrost. Nie jest konieczne monitorowanie glukozy we krwi, chyba, że jest do tego wskazanie kliniczne.</p> <p><u>Dzieci karmione butelką</u> Dzieci karmione butelką powinny być karmione na żądanie dziecka, przynajmniej co 4 godziny. Porcje powinny być stopniowo zwiększane w ciągu pierwszego tygodnia z ok. 20 ml/kg pierwszego dnia do ok. 150 ml/kg do 7 dnia życia.</p> <p><u>Dzieci karmione piersią</u> Dzieci karmione piersią są z grupy ryzyka problemów w ciągu pierwszych 72 godzin, ponieważ początkowe mleko matki jest ubogie objętościowo i energetycznie, a jedynie małe objętości są konsumowane przez dziecko. W związku z tym zaleca się uzupełnienie diety poprzez pokarm w butelkach przez pierwsze 3 dni (72h). Jeśli dziecko nie toleruje dodatkowego pokarmu należy kontynuować podawanie poprzez sondę nosowo-żołądkową lub dożylnie.</p>
<b>NHS 2016 (Wielka Brytania)</b>	<p><b>Rekomendacje kliniczne w leczeniu żywieniowym pacjentów pediatrycznych z MCADD</b></p> <p>Dziecko z dobrym stanem zdrowia może stosować normalną dietę bez restrykcji dotyczących tłuszczu długołańcuchowych. Niemniej jednak istotne jest aby unikać przedłużonego przebywania na czczo, ponieważ tempo utleniania kwasów tłuszczowych wzrasta wraz z wydłużeniem się tego okresu. U niemowląt tempo utleniania kwasów tłuszczowych jest wyższe po krótkim czasie przebywania na czczo, dlatego zaleca się częste karmienie, co 3-4 godziny.</p> <p>Dzieci powinny otrzymywać regularne, zdrowe posiłki bogate w węglowodany skrobiowe jak np. chleb, ziemniaki, makaron, ryż lub produkty zbożowe w normalnych ilościach w zależności od wieku. Produkty zawierające skrobię jako przekąska przed snem i śniadanie są niezbędnymi posiłkami by zminimalizować okres bez jedzenia w nocy.</p> <p>Pominięte posiłki powinny zostać zastąpione odpowiednią przekąską lub napojem mlecznym, lecz jeśli dziecko odmawia przyjęcia takiego pokarmu, to należy podać słodzony lub na bazie polimerów glukozy napój w odpowiedniej ilości i koncentracji w zależności od wieku dziecka.</p> <p>Zastosowanie <b>L-karnityny</b> w MCADD jest kontrowersyjne. Badania nad korzystnym efektem i tolerancją są sprzeczne. Jeśli dziecko doświadcza objawów dotyczących osłabienia mięśni i bólu w połączeniu z niskim stężeniem karnityny w surowicy, leczenie można rozważyć pod opieką personelu medycznego.</p>
<b>NHS 2018 (Wielka Brytania)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą planowania i leczenia noworodków urodzonych w rodzinie z MCADD</b></p> <p><u>Leczenie żywieniowe</u> Przed potwierdzoną diagnozą niezbędne jest, aby dziecko utrzymywało dobre przyswajanie mleka. Dłuższe przebywanie na czczo może spowodować akumulację toksycznych kwasów tłuszczowych. Wystąpić może także hipoglikemia, ale na stosunkowo późnym etapie, dlatego też nie można bazować</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>na monitorowaniu stężenia glukozy we krwi. Należy przede wszystkim zwrócić uwagę na odpowiednie karmienie, gdyż zapobiegnie to dekompensacji metabolicznej.</p> <p>Celem leczenia jest zapewnienie alternatywnego źródła energii oraz hamowania mobilizacji kwasów tłuszczowych zapewniając duży zapas glukozy dojelitowo lub dożylnie.</p> <p><u>Dzieci karmione butelką</u></p> <p>Dzieci karmione butelką powinny być karmione przynajmniej co 3 godziny, a wcześniaki przynajmniej co 2 godziny. Porcje powinny być stopniowo zwiększane w ciągu pierwszego tygodnia z ok. 50-60 ml/kg pierwszego dnia do ok. 150 ml/kg do 6-7 dnia życia, tak szybko jak to możliwe.</p> <p><u>Dzieci karmione piersią</u></p> <p>Dzieci karmione piersią są z grupy ryzyka problemów w ciągu pierwszych 72 godzin, ponieważ przyswajanie mleka matki jest niewielkie a karmienie nie ma ustalonej pory. W związku z tym zaleca się uzupełnienie diety poprzez pokarm w butelkach przez pierwsze 3 dni (72h). Jeśli dziecko nie toleruje dodatkowego pokarmu należy kontynuować podawanie poprzez sondę nosowo-żołądkową lub dożylnie. Rekomendacje nie wyszczególniają zastosowania <b>L-karnityny</b>.</p>
<p><b>AHS 2018 (Kanada)</b></p>	<p>MCADD jest efektywnie leczone unikając dłuższego przebywania na czczo. W leczeniu można rozważyć dietę niskotłuszczową i <b>suplementację karnityną</b>. Niezbędnym elementem leczenia MCADD jest edukacja rodziców, w tym także doradzanie rodzicom w sprawie działań, które należy podejmować, gdy dziecko zachoruje. Szybkie leczenie metabolicznego kryzysu glukozą i płynami dożylnie jest niezbędne. Leczenie trwa całe życie.</p>
<b>CUD - pierwotny deficyt karnityny</b>	
Nie odnaleziono wytycznych.	
<b>MADD - uogólniony deficyt odwodorowania / deficyt dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych</b>	
<p><b>BIMDG 2008</b> Aktualizacja: styczeń 2017 <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Ostra dekompensacja</b></p> <p>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 nagle pogorszenia? Czy dziecko toleruje płyny doustne? Jeśli dziecko jest relatywnie w dobrym stanie - może być leczone doustnie, ale bardzo ostrożnie. Jeśli dziecko jest wyraźnie chore - musi być leczone dożylnie.</p> <p><u>Podanie doustne:</u></p> <p>Częste nawadnianie pacjenta małymi porcjami roztworu elektrolitów, można zastosować karnitynę w dawce 100 mg/kg/dobę w 4 dawkach podzielonych. Leczyć każdą infekcję.</p> <p><u>Podanie dożylne:</u></p> <p>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; powtórzyć bolus soli fizjologicznej, jeśli nadal utrzymuje się słabe krążenie; poziom elektrolitów należy sprawdzać co 24 h. Karnitynę należy suplementować wyłącznie doustnie (nie dożylnie, ponieważ długocieczowe acylokarnityny mogą być arytmogenne) - 100 - 200 mg / kg / 24h w 4 dawkach podzielonych.</p>

**AHS** – Alberta Health Service; **BIMDG** - British Inherited Metabolic Disease Group; **EIMD** - European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases; **NHS** - National Health Service

#### Podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w raporcie nr: OT.4311.35.2018:

„W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji odnoszące się do zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych, natomiast jedna z nich nie uwzględniała MCADD (Spiekerkoetter 2009). Nie odnaleziono rekomendacji polskich. Rekomendacje AHS 2018 i IDPH 2012 rozważają karnitynę jako możliwą terapię osób z deficytem MCAD w zależności od specyficznych zaburzeń. Wytyczne NHS 2016 wyszczególniają, iż zastosowanie L-karnityny w MCADD jest kontrowersyjne. Wszystkie rekomendacje w przypadku MCADD zalecają głównie unikanie przedłużonego przebywania na czczo.”

#### Podsumowanie najważniejszych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej przedstawionych w raporcie nr: OT.431.4.2016:

- **rekomendacje dotyczące 3-metylokrotonylo-glicynurii:**

„Odnaleziono 1 rekomendację (amerykańską Delphi-based consensus 2008), w której panel ekspertów zaleca suplementację L-karnityną zarówno u noworodków/dzieci z 3-metylokrotonylo-glicynurią, 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

zwiększała wydalanie acylokarnityny, natomiast nie skutkowała kliniczną poprawą poza wyrównaniem niedoboru karnityny.”

- **rekomendacje dotyczące acydurii glutarowej typu I:**

„Odnaleziono 4 rekomendacje (publikację N. Boy 2016, brytyjską BIMDG 2013, niemiecką Kölker 2011 oraz europejską EIMD 2011) – we wszystkich jest podkreślana konieczność ciągłej suplementacji L-karnityną w dawkach zapewniających prawidłowe stężenie wolnej L-karnityny w osoczu (50-300 mg/kg masy ciała na dzień). Ponadto zwraca się także uwagę na konieczność stosowania diety bezlizynowej oraz podawania ekwiwalentu białka w postaci preparatów nie zawierających w swoim składzie lizyny. Podczas ostrych epizodów choroby należy zwiększyć dawkę karnityny. W publikacji Kölker z 2011 roku opisana jest także konieczność ograniczenia zawartości tryptofanu w spożywanych pokarmach.”

- **rekomendacje dotyczące acydurii izowalerianowej:**

„Odnaleziono 1 rekomendację (brytyjską BIMDG 2008a), w której podkreślono konieczność podawania glicyny oraz L-karnityny. Glicynę rekomenduje się podawać w 4 dawkach – dawka dobową powinna wynosić 300 mg/kg, natomiast L-karnitynę należy podawać w dawce dobowej wynoszącej 100 mg/kg.”

- **rekomendacje dotyczące acydurii metylomalonowej:**

„Odnaleziono 2 rekomendacje (publikację Baumgartner 2014 oraz brytyjską BIMDG 2008b), w których podkreślono konieczność stosowania diety wysokokalorycznej w celu zapobiegnięcia katabolizmu endogennych białek. Jednocześnie podkreśla się, że dieta powinna być uboga w aminokwasy: izoleucynę, treoninę, metioninę i walinę. Ponadto rekomenduje się podawanie witaminy B12 (hydroksykobalaminy) oraz antybiotyków, takich jak neomycyna i metronidazol, w celu zmniejszenia wytwarzania kwasu propionowego z flory jelitowej. Zaleca się także suplementację L-karnityną w dawce 50-300 mg/kg m.c. dziennie, ponieważ duże dawki L-karnityny podanej doustnie pełnią ważną rolę w usuwaniu szkodliwych metabolitów organicznych.”

- **rekomendacje dotyczące acydurii propionowej:**

„Odnaleziono 4 rekomendacje (publikację Baumgartner 2014, amerykańską NIH 2012, publikację Reid Sutton 2012 oraz brytyjską BIMDG 2008c), w których podkreśla się konieczność zaprzestania, bądź ograniczenia spożycia białek. W celu zapobiegnięcia katabolizmowi endogennych białek należy podawać dożylnie płyny zawierające niebiałkowe źródła kalorii. Wskazuje się na konieczność stosowania suplementacji L-karnityną. Ponadto, w publikacji Baumgartner 2014 rekomenduje się doustną suplementację L-izoleucyną oraz podawanie antybiotyków, np. metronidazolu oraz witaminy B12. Leczenie L-karnityną uważa się za bezpieczne. Podkreśla się również, iż duże znaczenie ma leczenie L-karnityną, hydroksykobalamina, benzoesanem sodu oraz doustną biotyną od momentu wystąpienia objawów do momentu pełnej diagnozy. Biotyna pełni ważną rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych oraz aminokwasów.”

- **rekomendacje dotyczące deficytu translokazy karnityny (CACT):**

„Odnaleziono 2 rekomendacje (amerykańską IDPH 2012 i europejską Spiekerkoetter 2009). Według rekomendacji IDPH 2012 w przypadku zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (do których zalicza się m.in. CACT, występujący niezmiernie rzadko) może być stosowana suplementacja L-karnityną w zależności od danego schorzenia. Z kolei według europejskiej rekomendacji dotyczącej zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych taka suplementacja jest kontrowersyjna ze względu na brak opublikowanych dowodów naukowych potwierdzających korzyści z jej długoterminowego stosowania. W rekomendacji nie odniesiono się bezpośrednio do CACT.”

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

#### Dane ekspertów

Opinie ekspertów, którzy wypowiedzieli się na temat stosowania L-karnityny na potrzeby opracowania Agencji nr OT.4311.18.2018 (dotyczącego stosowania L-karnityny w ramach importu docelowego; we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS), a na które powołuje się wnioskodawca przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego Dzieci	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<b>MCC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości leucyny) i z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d)</li> <li>Dieta niskobiałkowa z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d), stosuje 28% pacjentów IP-CZD,</li> <li>Suplementacja karnityny (100 mg/kg/d), stosuje 0% pacjentów IP-CZD</li> </ul> <p>UWAGA: Leczenie karnityną może nie być konieczne</p>	<p>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.</p> <p>W przypadku L-karnityny, obecnie tylko preparat L-Carnitine Crystalline 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. acydurie organiczne (w tym acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylomalonowa, acyduria propionowa i 3-metylokrotonyloglicynuria), 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.</p> <p>W zespole MELAS jako chorobie mitochondrialnej nie ma bezwzględnych wskazań do stosowania L-karnityny. Mogą one pojawić się w przypadku wtórnego niedoboru karnityny wolnej (związanej np. z dietą czy używanymi lekami obniżającymi ich pulę) w organizmie pacjenta z zespołem MELAS. Wówczas jednak można zastosować inne niż preparat L-Carnitine Crystalline preparaty zawierające L-karnitynę (suplementy diety), zwłaszcza gdy pacjentem jest osoba dorosła, a okres stosowania L-karnityny jest krótki. Takim preparatem aktualnie dostępnym w aptekach jest Karnifort.*</p> <p>Leczenie wielu wrodzonych wad metabolizmu to leczenie dietetyczne (w oparciu o środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego) i czasem farmakologiczne. Preparat L-Carnitine Crystalline należy do najczęściej stosowanych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia medycznego, ponieważ jest zarejestrowany we wszystkich wskazaniach wymagających podawania L-karnityny.</p>
	<b>GA I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dieta niskobiałkowa z preparatem aminokwasowym (bez zawartości lizyny, z niską zawartością tryptofanu) z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d)</li> <li>Dieta niskobiałkowa z suplementacją karnityny (100 mg/kg/d)</li> </ul>	
	<b>IVA</b>	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	
	<b>MMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>Podaż hydroksykobalaminy, technologia skuteczna u pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12, stosuje 1 pacjent IP-CZD</li> </ul>	
	<b>PA</b>	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	
	<b>CACT</b>	Dieta z ograniczeniem LCT	
	<b>MELAS</b>	Preparat OTC - CoQ	



Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książyk Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej Dzieci	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Technologia najtańsza	-	-
Technologia najskuteczniejsza	-	-
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>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 odżywcza 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.</p>	-
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Dostępność omawianego preparatu.	Systemowym rozwiązaniem w ochronie zdrowia, które potencjalnie powinno przynieść poprawę sytuacji pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu, jest w mojej opinii przyjęcie i wdrożenie Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich.
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p>BRAK WE WSKAZANIACH umieszczonych w formularzu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotnego deficytu karnityny,</li> <li>• Innych zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (gdzie jest bezwzględnie konieczna),</li> <li>• Części chorych dzieci (ok. 60%) pozostających na całkowitym żywieniu pozajelitowym (domowym) – około 80 - 100/rok</li> </ul> <p>UWAGA: Skuteczność leczenia w MELAS jest niepotwierdzona. Każda choroba mitochondrialna (w tym MELAS) może być warunkowym wskazaniem do podawania karnityny.</p>	-
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	BRAK	-
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwotny deficyt karnityny,</li> <li>• Inne zaburzenia oksydacji kwasów tłuszczowych,</li> <li>• Przewlekłe całkowite żywienie pozajelitowe (w tym długotrwałe żywione pozajelitowo noworodki – w warunkach szpitalnych)</li> </ul>	-

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Janusz Książek Prezes Zarządu Polskiego Towarzystwa Żywności Klinicznej Dzieci	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii	Nie wiem.	-

\* „zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie GIS podmiot odpowiedzialny dla preparatu Karnifort ubiegał się o jego zakwalifikowanie jako dietetyczny środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, jednakże preparat nie spełnia niezbędnych wymagań (<https://rejestrzp.gis.gov.pl/index.php/szukaj/Karnifort>)”

MCC – 3-metylokrotonylo-glicynuria, GA I – acyduria glutarowa I, IVA – acyduria izowalerianowa, IP-CZD - Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”, MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa, CACT – deficyt translokazy karnityny, MELAS – zespół MELAS

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Według wnioskodawcy w ocenianych wskazaniach brak jest alternatywnych technologii medycznych (alternatywą jest brak suplementacji L-karnityną). Wnioskodawca powołuje się na opinię Prof. J. Sykut-Cegielskiej: „obecnie w przedmiotowych wskazaniach tylko preparat L-Carnitine Crystalline daje gwarancję bezpieczeństwa i skuteczności.” [źródło: Raport AOTMiT OT.4311.18.2018].

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
„Brak jest alternatywnych technologii medycznych (alternatywą jest brak suplementacji L-karnityną)”	<ul style="list-style-type: none"> <li>„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-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.”</li> <li>„Zdaniem Prof. J. Sykut-Cegielskiej: Obecnie w przedmiotowych wskazaniach tylko preparat L-Carnitine Crystalline daje gwarancję bezpieczeństwa i skuteczności.”</li> </ul>	Wybór zasadny.

\* wnioskodawca powołuje się na opinie eksperta z opracowania Agencji OT.4311.18.2018 dot. zasadności wydawania zgody na refundację L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, zespół MELAS. Pełen cytat brzmi „Obecnie w przedmiotowych wskazaniach (poza zespołem MELAS) tylko preparat L-Carnitine Crystalline daje gwarancję bezpieczeństwa i skuteczności”.

## 4. Ocena analizy klinicznej

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populacja pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią, acydurią glutarową I, acydurią izowalerianową, acydurią metylomalonową, acydurią propionową, deficytem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficytem dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i deficytem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, deficytem mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego, deficytem translokazy karnityny, deficytem transferazy karnityno-palmitynowej typu II, pierwotnym deficytem karnityny, uogólnionym deficytem odwodowania	Populacja inna niż wymieniona w kryteriach włączenia. Choroby współistniejące w sposób istotnie wpływający na przebieg leczenia.	Bez uwag
Interwencja	L-karnityna, podawana doustnie lub w postaci iniekcji	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	Bez uwag
Komparatory	Brak interwencji*	Brak	Bez uwag
Punkty końcowe	Informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania L-karnityny	Brak	Bez uwag
Typ badań (metodyka)	Bez zawężeń	Brak	Bez uwag
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania opublikowane;</li> <li>• Publikacja pełnotekstowe;</li> <li>• Publikacja w języku polskim, angielskim (w uzasadnionych przypadkach – także w innych)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania nieopublikowane</li> <li>• Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.</li> </ul>	Bez uwag

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

#### Komentarz AOTMiT:

Wnioskodawca *a priori* zakłada włączenie do analizy badań, w których pacjenci przyjmują L-karnitynę w postaci iniekcji, pomimo tego, iż zgodnie z przekazaną przez wnioskodawcę etykietą (oraz złożonym wnioskiem refundacyjnym) wnioskowana jest L-karnityna w postaci proszku do podania doustnego.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał (data ostatniego przeszukania: 18.06.2019 r.) następujące bazy danych pod kątem badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- rejestrów badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>

- <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- serwisów internetowych:
  - NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)
  - SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering)
  - NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment)
  - CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
  - INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)
  - EMA (European Medicine Agency)
  - FDA (Food and Drug Administration)
  - URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych).

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo (odnalezione błędy wydają się błędami pisarskimi i nie wpływają na wynik wyszukiwania).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Wyniki wyszukiwania dla 3-metylokrotonylo-glicynurii (MCG)

Odnaleziono jedno prospektywne, jednoramienne badanie oceniające odpowiedź na leczenie L-karnityną w populacji dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną 3-metylokrotonylo-glicynurią: Thomsen 2014. Odnaleziono także 3 opisy przypadków: Kaushal 2010, Lehnert 1996, Rutledge 1995.

##### Wyniki wyszukiwania dla acydurii glutarowej I (GA-I)

Odnaleziono międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. crosssectional study), przeprowadzone w 35 ośrodkach leczenia chorób metabolicznych na podstawie standaryzowanych kwestionariuszy Kölker 2006, prospektywne badanie oceniające przeżycie, wystąpienie ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu, występowanie niepełnosprawności motorycznej Heringer 2010 i badanie oceniające protekcyjne działanie L-karnityny na uszkodzenia oksydacyjne Guerreiro 2018. Odnaleziono serie przypadków, opisujące stosowanie L-karnityny u pacjentów z acyduria glutarową I: Kyllerman 1994, Wang 2013, Strauss 2011, Bijarnia 2008, Kyllermann 2004, Naughten 2004 i Hoffmann 1991.

##### Wyniki wyszukiwania publikacji dla acydurii izowalerianowej (IVA)

Odnaleziono jeden opis przypadku: Chinen 2017 i opis serii przypadków: Berry 1998 dotyczące zastosowania suplementacji L-karnityny w populacji pacjentów z acyduria izowalerianową.

##### Wyniki wyszukiwania publikacji dla acydurii metylomalonowej (MMA)

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

##### Wyniki wyszukiwania publikacji dla acydurii propionowej (PA)

Odnaleziono jeden opis przypadku dotyczący zastosowania L-karnityny u pacjenta z acyduria propionową: Bernheim 2017.

##### Wyniki wyszukiwania publikacji dla deficytu dehydrogenazy acylo Co-A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD)

Odnaleziono jeden opis przypadku: Korenke 2003.

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

Odnaleziono 3 serie przypadków: Alsayed 2016, Mohamed 2010, Watanabe 2018. Odnaleziono 5 opisów przypadków: Fatehi 2018, Doi 2000, Touma 2001, Smelt 1998, Costa 1998.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla deficytu białka trójfunkcyjnego (MTP)

Odnaleziono dwa opisy przypadków: Miyajima 1999 i Park 2009.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla deficytu translokazy karnityny (CACT)

Odnaleziono jedną serię przypadków: Vitoria 2014 i jeden opis przypadku: Iacobazzi 2004.

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

Odnaleziono 3 opisy przypadków: Elpeleg 1993, Fontaine 1998, Hori 2010.

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

Odnaleziono 4 badania oceniające efektywność kliniczną L-karnityny w populacji pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W badaniu Derks 2014 oceniano wpływ L-karnityny na występowanie uszkodzeń oksydacyjnych i zmian w obrębie enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych, Huidekoper 2006 oceniano określenie wpływu stosowania L-karnityny u pacjentów MCADD na przedłużone ćwiczenia o umiarkowanej intensywności, Lee 2005 – wpływ L-karnityny na tolerancję ćwiczeń fizycznych, Madsen 2013 – wpływ suplementacji L-karnityną na wskaźniki całkowitego utleniania kwasów tłuszczowych i stopień utlenienia palmitynianu.

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

Wyniki wyszukiwania publikacji dla pierwotnego niedoboru karnityny (CUD)

Odnaleziono jedno badanie, oceniające metabolizm podczas wysiłku fizycznego u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny podczas lub bez suplementacji L-karnityną: Madsen 2018. Odnaleziono 3 opisy serii przypadków: Rasmussen 2014, Sarafoglou 2010, Vielhaber 2004. Odnaleziono 4 opisy przypadków: Agnetti 2013, Hou 2002, Yilmaz 2015, Yoon 2012.

Wyniki wyszukiwania publikacji dla uogólnionego deficytu odwodorowania (MADD)

Odnaleziono 2 serie przypadków: Macchione 2018, Angelini 2014. Odnaleziono 12 opisów przypadków: Rosa 2012, Mandel 1988, Fontaine 1996, Creanza 2017, Ayala 2018, Yamaguchi 1991, Donis 2015, Pietrini 2014, Zhuo 2015, Ishii 2012, Izumi 2011, Liang 2004.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do głównej analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 10 badań jednoramiennych dotyczących stosowania L-karnityny w analizowanych populacjach, 17 serii przypadków i 34 opisów pojedynczych przypadków.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystyki wyłączonych badań.

**Tabela 12. Charakterystyka badania Thomsen 2014**

Badanie		Thomsen 2014
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (National Hospital) na Wyspach Owczych
Metodyka	Typ badania	Prospektywne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Poziomy wolnej karnityny w osoczu i mięśniach
Utrata pacjentów z badania		1 pacjent (pacjent numer 11 przerwał suplementację L-karnityną zanim pobrano od niego drugi zestaw próbek)
Źródła finansowania		<i>Research Committee at the National Hospital, Torshavn, Faroe Islands.</i>
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Potwierdzona diagnoza MCC
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	1 g trzy razy dziennie, przez 3 miesiące (33-46 mg/kg/dzień)	
Sposób podawania	Doustnie	
Okres leczenia (miesiące)	3 miesiące	
Okres obserwacji (miesiące)	3 miesiące	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Poziom karnityny	Oznaczano poziom karnityny we krwi, moczu i mięśniach w grupie nie suplementującej L-karnityny i grupie po 3 miesiącach suplementacji L-karnityną	Średnia wartość (SD), wartość p

Tabela 13. Charakterystyka badania Heringer 2010

Badanie		Heringer 2010
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (Niemcy)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Ocena wpływu leczenia zgodnie z aktualnymi zaleceniami na wyniki neurologiczne u pacjentów z kwasicą glutarową typu I (GA I): przeżycie, występowanie ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu i niepełnosprawność motoryczna.
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		<i>German Federal Ministry of Education and Research (#01GM0305); Dietmar-Hopp Foundation, St. Leon-Rot, Kindness for Kids Foundation</i>
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Potwierdzona diagnoza GAI
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie		37 pacjentów (71%) było leczonych zgodnie z wcześniej opublikowanymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. U 15 pacjentów (29%) zidentyfikowano odstępstwa od tych zaleceń: u 9 z nich (17%) rozpoczęcie leczenia podstawowego zostało znacznie opóźnione przez 4 do 7 miesięcy (n = 4), lub przerwano leczenie dietetyczne w wieku od 1 do 3 lat (n = 5). U 6 pacjentów (11,5%), leczenie awaryjne wdrożono > 24 godziny
Sposób podawania		bd
Okres leczenia (miesiące)		bd
Okres obserwacji (miesiące)		Średni czas obserwacji indywidualnej pacjenta wynosił 5,5 roku (zakres 8 miesięcy - 11,5 roku)
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wystąpienie kryzysu encefalopatycznego	Ostry kryzys encefalopatyczny zdefiniowano jako ostry początek choroby neurologicznej.	OR
Niepełnosprawność motoryczna i nasilenie zaburzeń motorycznych	Zaburzenia motoryczne zostały sklasyfikowane jako łagodne, jeśli dzieci wykazały brak znaczącej niepełnosprawności w życiu codziennym pomimo pewnego stopnia dysfunkcji w zakresie motoryki i jeśli osiągnęły kamienie milowe we właściwym czasie	n (%), OR

	lub z niewie kim opóźnieniem. Został sklasyfikowany jako ciężki, jeśli MD spowodował niepełnosprawność i kamienie milowe nie zostały osiągnięte lub zostały osiągnięte tylko częściowo.	
--	---	--

Tabela 14. Charakterystyka badania Guerrio 2018

Badanie		Guerrio 2018
<b>Charakterystyka badania</b>		
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (Medical Genetic Service Hospital), Clínicas de Porto Alegre, Brazylia
Metodyka	Typ badania	Prospektywne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Ocena oksydacyjnego uszkodzenie lipidów, białek i DNA i ocena protekcyjnego działania i suplementacji L-karnityną.
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		<i>Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA); Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)</i>
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Potwierdzona diagnoza GAI
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie		L-karnityna w dawce 100 mg/ kg/ dzień
Leczenie dodatkowe		diecie z ograniczoną zawartością białka
Sposób podawania		bd
Okres leczenia (miesiące)		Mediana leczenia wynosiła 2 miesiące (zakres od 1 do 4 miesięcy)
Okres obserwacji (miesiące)		bd
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Stężenie wolnej karnityny	Porównanie stężeń w momencie diagnozy i podczas leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej	μmol/L, wartość p
Poziom izoprostanu w moczu		ng/mg kreatyniny, wartość p
Poziom di-tyrozyny w moczu		UF/ mg kreatyniny
Poziom utlenionych pochodnych guaniny		μmol/ mg kreatyniny, wartość p

Tabela 15. Charakterystyka badania Wang 2018

Badanie		Wang 2018
<b>Charakterystyka badania</b>		
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (Qilu Hospital, Shandong University), Chiny
Metodyka	Typ badania	Retrospektywne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Obraz kliniczny i efekty leczenia
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		<i>Granty: Natural Science Foundation of Shandong Province, (Chiny); Innovative Research Project of Resident Standardization Training of Qilu Hospital (Uniwersytet Shandong)</i>

Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia	Zdiagnozowany niedobór kobalaminy	
Kryteria wykluczenia	Nie zdefiniowano	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	L-karnityna (infuzja dożylna / doustnie, 1-3 g / dzień)	
Leczenie dodatkowe	cyjanokobalamina (wstrzyknięcie domięśniowe, 0,5-1 mg / dobę), metylokobalamina (wstrzyknięcie dożylne / domięśniowe, 0,5-1 mg / dzień), kwas foliowy (doustnie, 10-15 mg / dobę), betainę (doustnie, 0,5-2 g / dzień), witaminy z grupy B (doustnie, 20-60 mg / dzień). W stanie stabilnym, wszyscy pacjenci otrzymywali domięśniowy zastrzyk cyjanokobalaminy (1-2 mg / tydzień), metylokobalamine doustnie (1-1,5 mg / dobę), kwas foliowy (10-15 mg / dzień), betainę (0,5-2 g / dzień) i witaminy z grupy B (20-60 mg / dzień)	
Sposób podawania	doustnie, dożylnie	
Okres leczenia (miesiące)	2-4 tygodnie	
Okres obserwacji (miesiące)	1-3 lata	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zmiana objawów klinicznych na początku vs na końcu badania	Liczba pacjentów, którzy doświadczali objawów klinicznych na etapie diagnozy vs po leczenie L-karnityną.	n/N

Tabela 16. Charakterystyka badania Derks 2014

Badanie		Derks 2014
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków		1 Ośrodek (Beatrix Children's Hospital, University Medical Center Groningen), Holandia
Metodyka	Typ badania	Obserwacyjne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Obraz kliniczny i efekty leczenia
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		bd
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Potwierdzona diagnoza MCADD
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie		L-karnityna (30–50 mg / kg dziennie)
Leczenie dodatkowe		ryboflawina 50–150 mg / dobę
Sposób podawania		bd
Okres leczenia (miesiące)		bd
Okres obserwacji (miesiące)		bd
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zawartość sulfhydrylu w osoczu	Zawartość sulfhydrylu w osoczu w grupie kontrolnej i pacjentów z MCADD według specyficznego	μmol/L, wartość p



	leczenia: brak suplementacji, suplementacja karnityną, suplementacja karnityną i ryboflawiną.	
--	---	--

**Tabela 17. Charakterystyka badania Huidekoper 2006**

Badanie		Huidekoper 2006
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków		bd
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Przebyty dystans, parametry kliniczne i biochemiczne
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		bd
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Potwierdzona enzymatycznie diagnoza MCADD
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie		L-karnityna 50 mg / kg dziennie
Sposób podawania		bd
Okres leczenia (miesiące)		min. 4 tygodnie
Okres obserwacji (miesiące)		bd
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Ukończenie testu wysiłkowego	Dystans, jaki przebyli pacjenci podczas 2-godzinnego testu wysiłkowego wykonanego po 12-godzinnym poście; test wykonywano przed i po suplementacji L-karnityną.	km, wartość p
Parametry biochemiczne	Stężenia w osoczu: wolnych kwasów tłuszczowych, oktanoilokarnityny, wolnej karnityny i Y-butyrobetainy przed i po suplementacji L-karnityną.	mmol/L, μmol/L, μmol/L, μmol/L, wartość p

**Tabela 18. Charakterystyka badania Lee 2005**

Badanie		Lee 2005
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków		bd
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Szczytowy pobór tlenu, parametry biochemiczne
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		bd
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Asymptomatyczni pacjenci z diagnozą MCAD
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	L-karnityna 100mg / kg dziennie	
Sposób podawania	bd	
Okres leczenia (miesiące)	4 tygodnie	
Okres obserwacji (miesiące)	bd	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Maksymalny pułap tlenowy (VO <sub>2</sub> max)	Maksymalny pobór tlenu przed i po suplementacji L-karnityną	%
Parametry biochemiczne	Stężenia w osoczu: wolnej karnityny i acylokarnityn przed i po suplementacji L-karnityną.	μmol/L, mmol/L

Tabela 19. Charakterystyka badania Madsen 2013

Badanie		Madsen 2013
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków		bd
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Wskaźniki związane z utlenianiem kwasów tłuszczowych i palmitynianu
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		bd
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Pacjenci z diagnozą MCAD
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie		L-karnityna 100mg / kg dziennie
Sposób podawania		bd
Okres leczenia (miesiące)		4 tygodnie
Okres obserwacji (miesiące)		bd
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wskaźniki utleniania kwasów tłuszczowych	Porównanie wskaźników utleniania kwasów tłuszczowych w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej.	μmol kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> , wartość p
Wskaźniki utleniania palmitynianu	Porównanie wskaźników utleniania kwasów palmitynianu w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej	μmol kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> , wartość p

Tabela 20. Charakterystyka badania Madsen 2018

Badanie	Madsen 2018
Charakterystyka badania	

Liczba ośrodków		1 Ośrodek (National Hospital in Torshavn), Wyspy Owcze
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, interwencyjne
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Wskaźniki związane z utlenianiem kwasów tłuszczowych i palmitynianu
Utrata pacjentów z badania		bd
Źródła finansowania		bd
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z pierwotnym deficytem karnityny;</li> <li>• Homozygotyczni pod względem mutacji c.95A.G (p.N32S); <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek poniżej 80 lat;</li> </ul> </li> <li>• pacjenci z terenu Wysp Owczych</li> </ul>
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie		L-karnityna w dawce 50-150 mg/kg/dzień
Sposób podawania		bd
Okres leczenia		≥ 3 lat
Okres obserwacji		4 dni
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Wskaźniki utleniania kwasów tłuszczowych	Porównanie wskaźników utleniania kwasów tłuszczowych w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej.	$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , wartość p
Wskaźniki utleniania palmitynianu	Porównanie wskaźników utleniania kwasów palmitynianu w spoczynku i podczas testu wysiłkowego, bez i po suplementacji L-karnityną w grupie pacjentów i grupie kontrolnej	$\mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ , wartość p
Stężenie karnityny	Osoczone stężenie karnityny podczas i bez suplementacji L-karnityną i w porównaniu do grupy kontrolnej.	$\mu\text{mol/L}$ , wartość p

Tabela 21. Charakterystyka badania Kölker 2006

Badanie		Kölker 2006
Charakterystyka badania		
Liczba ośrodków		35 ośrodków
Metodyka	Typ badania	Przekrojowe
	Randomizacja / Zaślepienie	Brak / Brak
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe		Parametry kliniczne i biochemiczne
Utrata pacjentów z badania		Nie dotyczy
Źródła finansowania		<i>Granty z: German Federal Ministry of Education and Sciences, "Kindness of Kids" Foundation, Munich, Germany REDEMETH and INERGEN (Fondo de Investigación Sanitaria, Spain), Milupa Metabolics, Friedrichsdorf, Germany</i>
Kryteria włączenia / wykluczenia		
Kryteria włączenia		Potwierdzona diagnoza GCDH
Kryteria wykluczenia		Nie zdefiniowano

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Dieta z ograniczoną ilością lizyny i L-karnityna	
Sposób podawania	Brak danych	
Okres leczenia (miesiące)	Brak danych	
Okres obserwacji (miesiące)	Brak danych	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Objawy kliniczne	Odsetek pacjentów, u których obserwowano występowanie objawów klinicznych choroby	wartość p

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do analizy za pomocą skali NICE oraz skali NOS.

Jakość badań włączonych do analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Jakość badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena jakości badania	
		Ocena wg skali NICE	Ocena wg skali NOS
Thomsen 2014	Prospektywne	Ocena wg skali NICE	5/8
Heringer 2010	Prospektywne	Ocena wg skali NICE	4/8
Guerrio 2018	Prospektywne	Ocena wg skali NOS	5
Wang 2018	Retrospektywne	Ocena wg skali NICE	2/8
Derks 2014	Obserwacyjne	Ocena wg skali NOS	5
Huidekoper 2006	Prospektywne	Ocena wg skali NICE	4/8
Lee 2005	Prospektywne	Ocena wg skali NICE	4/8
Madsen 2013	Prospektywne	Ocena wg skali NOS	5
Madsen 2018	Prospektywne	Ocena wg skali NOS	5

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematyczny wnioskodawcy

##### Ograniczenia według wnioskodawcy:

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

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Brak randomizowanych badań dotyczących stosowania L-karnityny we wnioskowanej populacji.

2. W większości badań brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny bądź dane były szczątkowe.
3. Na etykiecie produktu L-karnityna firmy Nutricia w sekcji „Przygotowanie i sposób użycia” zaznaczono, iż „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”, co sugeruje podanie doustne. Natomiast wnioskodawca do analizy klinicznej włączył badania, w których L-karnityna była podawana zarówno doustnie jak i w postaci iniekcji. Należy jednak zaznaczyć, iż uzgodniony program lekowy nie precyzuje sposobu podania L-karnityny.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **3-METYLOKROTONYLO-GLICYNURIA (MCG / MCC)**

###### Prospektywne badanie kliniczne

Badanie Thomsen 2014 obejmowało 13 pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią. Projekt badania obejmował ocenę wyjściową (baseline) i po 3 miesiącach (end of study). Pobrano krew, mocz i tkankę mięśniową w momencie włączenia i po 3 miesiącach. Włączeni pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy - w zależności od tego, czy otrzymali wcześniej suplementację L-karnityną.

W ramach oceny skuteczności stosowania L-karnityny we wnioskowanej populacji analizowano następujące punkty końcowe: poziom wolnej karnityny w osoczu i mięśniach po suplementacji L-karnityną.

**Tabela 23. Poziomy wolnej i całkowitej karnityny u pacjentów suplementujących i niesuplementujących L-karnitynę (Thomsen 2014)**

Materiał do badania	Analizowana jednostka		Średnia (SD)		Wartość p
			Suplementacja karnityną	Bez suplementacji karnityną	
Osocze	wolna karnityna	mmol/L	25,5 (10,9)	6,9 (1,4)	<0,002
	całkowita karnityna		49,6 (15,9)	20,1 (9,4)	<0,002
	wolna/całkowita karnityna	%	49,6 (8,9)	41,7 (5,4)	0,029
Mocz	wolna karnityna	mmol/mmol	24,2 (32)	2,3 (0,8)	0,056
	całkowita karnityna		184,7 (81)	57,1 (13,7)	<0,002
	wolna/całkowita karnityna	%	7,8 (8,9)	4,4 (2,2)	0,29
Tkanka mięśniowa	wolna karnityna	nmol/g	1 827 (523)	785 (301)	<0,002
	całkowita karnityna	nmol/g	4 288 (1 161)	2 117 (800)	<0,002
	wolna/całkowita karnityna	%	43 (8)	38 (9)	0,18

Dane przedstawiono jako średnią i odchylenie standardowe. Zastosowano dwustronny test t-Studenta podczas analizy różnic w średnich wartościach stężenia karnityny w osoczu, moczu i mięśniach u dwóch grup, z suplementacją (n=9) i bez suplementacji (n=12) L-karnityny. Poziomy wolnej karnityny w osoczu i mięśniach znacznie wzrosły po suplementacji L-karnityną. Oznaczone poziomy wyniosły 6,9 (1,4) w grupie niesuplementującej, podczas gdy w grupie suplementującej L-karnitynę 25,5 (10,9) mmol / L. Oznaczona w tkance mięśniowej ilość wolnej karnityny wyniosła 785 (301) w grupie niesuplementującej L-karnityny, natomiast 1 827 (523) nmol / g mokrej masy po suplementacji L-karnityną. Poziom istotności wynosił p <0,05.

###### Opisy przypadków (case studies)

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

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

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

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

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

## **ACYDURIA GLUTAROWA TYPU I (GA I)**

### **Badanie przekrojowe**

Kölker 2006 to międzynarodowe badanie przekrojowe (ang. crosssectional study), oparte na wynikach ankiety uzyskanych z 35 ośrodków leczenia chorób metabolicznych. Analizowano dane 279 pacjentów z GA-I: 160 mężczyzn, 116 kobiet. Niedobór GCDH (ang. *glutaryl-CoA dehydrogenase*) został rozpoznany przez badanie przesiewowe noworodków (n=23), badania przesiewowe rodzin wysokiego

ryzyka (n=18) lub społeczności (n=6), lub selektywne badania przesiewowe z powodu kryzysów encefalopatycznych (n=218) lub makrocefalii (n=14). Diagnozę potwierdzono poprzez wykrycie mutacji lub na podstawie analizy aktywności enzymu. Analiza obejmowała zmienne, takie jak procedury diagnostyczne, leczenie dietetyczne, suplementacja L-karnityną, ryboflawiną, płeć, obecność makrocefalii, powikłania okołoporodowe, status społeczno-ekonomiczny rodziców, fenotyp biochemiczny, odpowiedź biochemiczna na leczenie, częstość monitorowania parametrów biochemicznych.

Makrocefalię stwierdzono u 74% pacjentów i była już obecna przy urodzeniu u tych pacjentów, podczas gdy nie występowały inne charakterystyczne objawy przed wystąpieniem kryzysów encefalopatycznych. Ogółem zgłoszono 265 kryzysów u 185 pacjentów. W grupie pacjentów którzy doznali kryzysu encefalopatycznego (n=185) suplementacja L-karnityną wynosiła 84%, natomiast wśród pacjentów, którzy nie doznali kryzysów encefalopatycznych (n=94) suplementacja L-karnityną wyniosła 93% ( $p = 0,036$ ). Czterdzieścioro dziewięcioro dzieci zmarło. Wszystkie zmarłe dzieci z wyjątkiem jednego miały historię występowania kryzysów encefalopatycznych. W tej grupie odnotowano także poważniejsze zmiany prążkowania i cięższą niepełnosprawność. Suplementacja L-karnityną była zdecydowanie niższa w grupie dzieci które doświadczyły zgonu; w grupie dzieci, które przeżyły (n=230) suplementacja karnityną wynosiła 92%, w grupie dzieci które zmarły (n=49) jedynie 62% ( $p < 0.001$ ). Aby ocenić, które zmienne mają duży wpływ na wynik w przypadku ostrego kryzysu encefalopatycznego, stopnia niepełnosprawności lub zgonu jako zmiennych zależnych użyto metody recursive partitioning.

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

#### Badania kliniczne

Heringer 2010 to prospektywne badanie, do którego zostało włączonych 52 pacjentów zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych (na podstawie podwyższonego stężenia glutarylokarnityny [C5DC] w suchej kropli krwi) w Niemczech. 51 (98%) pacjentów było bezobjawowych w momencie rozpoznania, 1 przedstawiał przejściową kwasicę mleczanową i drażliwość w pierwszym tygodniu życia. Diagnozę potwierdzono przez analizę kwasów organicznych: glutarowego (GA) i 3-hydroksylglutarowego (3-OH-GA) w moczu, analizę genu GCDH i/ lub aktywność enzymatyczną GCDH. Cel badania stanowiła ocena wpływu leczenia zgodnie z aktualnymi zaleceniami na wyniki neurologiczne u pacjentów z kwasicą glutarową typu I (GA I). Głównym celem interwencji terapeutycznej w GA I jest zapobieganie kryzysom encefalopatycznym, skutkującym uszkodzeniem prążkowania i nieodwracalnym zaburzeniem poruszania się u dotkniętych osób. Aktualne zalecenia dotyczące leczenia to (1) dieta o niskiej zawartości lizyny w celu zmniejszenia akumulacji neurotoksycznych metabolitów (GA, 3-OH-GA, glutarylo-CoA), (2) suplementacja L-karnityny, aby zapobiec wtórnemu wyczerpaniu karnityny i ułatwić wytwarzanie nietoksycznego C5DC i uzupełnianie wewnątrzkomórkowej puli koenzymu A oraz (3) nasilenie leczenia metabolicznego za pomocą protokołu leczenia awaryjnego podczas epizodów, takich jak występowanie chorób zakaźnych, zapobiegające uszkodzeniu prążkowania. Połączenie diety o niskiej zawartości lizyny, suplementacja L-karnityny określana jest jako podstawowe leczenie metaboliczne. Wynik oceniono na podstawie przeżycia, występowania ostrego kryzysu encefalopatycznego, nasilenie zaburzeń ruchu (ang. movement disorder, MD) i niepełnosprawność motoryczna. Średni czas obserwacji indywidualnej pacjenta wynosił 5,5 roku (zakres 8 miesięcy - 11,5 roku). 37 pacjentów (71%) było leczonych zgodnie z wcześniej opublikowanymi zaleceniami dotyczącymi leczenia. U 15 pacjentów (29%) zidentyfikowano odstępstwa od tych zaleceń: u 9 z nich (17%) rozpoczęcie leczenia podstawowego zostało znacznie opóźnione przez 4 do 7 miesięcy (n = 4), lub przerwano leczenie dietetyczne w wieku od 1 do 3 lat (n = 5). U 6 pacjentów (11,5%), leczenie awaryjne wdrożono > 24 godziny od wystąpienia pierwszych objawów podczas współistniejącej choroby. Wyniki były najlepsze u pacjentów GA I, którzy byli leczeni zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia (n = 37; 5% MD). Odchylenia od zalecanego podstawowego leczenia metabolicznego (dieta uboga w lizynę, L-karnityna) spowodowały wynik pośredni (n = 9; 44% MD), podczas gdy zalecenia dotyczące leczenia awaryjnego nie były realizowane pacjenci wykazywali bardzo słaby wynik (n = 6; 100% MD). Schematy leczenia odbiegające od zaleceń znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń ruchu i niepełnosprawności motorycznej (iloraz szans [OR], 35; 95% przedział ufności [CI], 5,88–208,39) i wystąpienia ostrego kryzysu encefalopatycznego (OR, 51,32; 95% CI, 2,65–993,49).

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

**Tabela 24. Stężenia GA w moczu i C5DC we krwi u pacjentów GA I i osób z grupy kontrolnej (Guerreiro 2018)**

Grupa	Stężenie GA ( $\mu\text{mol/mg}$ kreatyniny)	Stężenie C5DC ( $\mu\text{mol/L}$ )
Kontrola	Nd	$0,05 \pm 0,01$
Pacjenci zdiagnozowani	$5,71 \pm 7,38$	$0,59 \pm 0,22$
Pacjenci leczeni	$5,43 \pm 7,11$	$0,51 \pm 0,04$

Wyniki pokazały, że pacjenci z GA I w momencie diagnozy mieli znacznie obniżony poziom wolnej L-karnityny w porównaniu z grupą kontrolną. Suplementacja L-karnityną był w stanie uzupełnić ten deficyt, gdyż zaobserwowano znaczny wzrost poziomu L-karnityny u leczonych pacjentów [F (2,18) = 5,082, P <0,05]. Peroksydację lipidów oceniano na podstawie stężeń izoprostanu w moczu pacjentów kontrolnych i pacjentów z GA I. Zaobserwowano wyraźny wzrost poziomów izoprostanu przy diagnozie w porównaniu z kontrolą; został on znacznie zmniejszony przez leczenie [F (2,31) = 7,354, P <0,05].

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

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

#### Serie przypadków

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

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



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

Strauss 2011 stanowi porównanie wyników grupy 12 pacjentów – grupa LYSx, u których wprowadzono dietę opartą o preparat bez lizyny wzbogacony arginina o selektywnym działaniu blokującym transport lizyny przez śródbłonek naczyń mózgowych (ograniczenie produkcji glutarylu-CoA przez mózg), z wynikami 25 pacjentów - grupa PROx, leczonych w latach 1995-2005 dieta o ograniczonej zawartości białka naturalnego (stosunek lizyny do argininy w diecie  $1,7 \pm 0,3 \text{ mg}$ ). Grupę LYSx stanowiło 12 dzieci (6 dziewczynek), zdiagnozowanych w latach 2006-2011 przez badanie przesiewowe noworodków (N = 8) lub analizę molekularną krwi pępowinowej (N = 4) w ciągu pierwszego tygodnia życia. Wytyczne dotyczące zaleceń dietetyczno-terapeutycznych były zachowane: dzienna dawka L-karnityny wynosiła 75–100 mg/kg; w przypadku postępowania awaryjnego L-karnityna 100 mg/kg/ dawkę dożylną (300 mg/kg/ dzień). Wydalanie 3-hydroksyglutaranu w moczu było o 50% niższe w grupie LYSx (LYSx  $61 \pm 33 \text{ mmol} / \text{mol Cr}$  wobec PROx  $120 \pm 40 \text{ mmol} / \text{mol Cr}$ ;  $p = 0,0008$ ). Spożycie L-karnityny jest skorelowane do wydalania glutarylokarnityny w moczu ( $p = 0,0006$ ) Krzywa opisująca zależność dawka-odpowiedź pokazuje 20-krotny wzrost wydalania glutarylokarnityny pomiędzy dawkami 0 i 100 mg / kg dziennie. Wszystkich 12 pacjentów z grupy LYSx wykazuje prawidłowy rozwój psycho-fizyczny i neurologiczny po 28 zagregowanych pacjentach-latach obserwacji (obecny wiek  $28 \pm 21$  miesięcy). Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem preparatu. 36% zmniejszenie ryzyka neurologicznego można bezpośrednio przypisać zmienionemu spożyciu aminokwasów. W pierwszym roku życia, 20% niższe spożycie lizyny i dwukrotnie wyższe spożycie argininy przez pacjentów LYSx były związane z 50% niższym poziomem lizyny w osoczu, 3-krotnie niższym stosunkiem stężenia lizyny / argininy w osoczu, 50% mniejszym wydalaniem 3-hydroksyglutaranu i 3-krotnie niższym wskaźnikiem hospitalizacji (0,8 w porównaniu z 2,3 hospitalizacji na pacjenta na rok).

Bijarnia 2008 prezentuje obraz kliniczny 10 pacjentów z GA I: 7 zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych i 3 zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów klinicznych. Diagnozę potwierdzono przez wykrycie znacząco podwyższonego 3-hydroksymaślanu i glutaranu w moczu, glutarylokarnityny w osoczu. Analizę mutacji lub analizę aktywności enzymów w hodowlach fibroblastów skóry przeprowadzono w 4 przypadkach. Po potwierdzeniu diagnozy wdrożono u wszystkich dzieci dietę niskobiałkową uzupełnioną o preparaty aminokwasowe wolne od lizyny, z niską zawartością tryptofanu i suplementację karnityną doustną (100 mg / kg dziennie). Oceniano stopień niepełnosprawności przy pomocy skali Kyllermana (rozwój zdolności motorycznych, poznawczych i rozwój mowy). Wszyscy pacjenci zdiagnozowani na podstawie objawów klinicznych byli objawowi, sześciu z siedmiu pacjentów zdiagnozowanych przez badania przesiewowe noworodków było bezobjawowych. Badanie wykazało że najlepszym predyktorem osiągnięcia dobrych wyników leczenia jest wczesna diagnoza i odpowiednie postępowanie dietetyczne i suplementacja L-karnityną. Skuteczność leczenia była niska u pacjentów zdiagnozowanych po wystąpieniu objawów neurologicznych.

Kyllermann 2004 stanowi zapis 28 pacjentów, 13 kobiet i 15 mężczyzn, z kwasicą glutarową typu I, zdiagnozowanych między 1975 a 2001 rokiem w Danii, Finlandii, Norwegii i Szwecji. Nie przeprowadzono badań przesiewowych. Diagnoza była oparta na wykryciu kwasu glutarowego w moczu, a następnie potwierdzona przez testy enzymatyczne i analizę genu kodującego GCDH. Od momentu rozpoznania wszyscy pacjenci mieli zalecone ograniczenie białka i / lub dietę ubogą w lizynę i tryptofan. Suplementację ryboflawiną i / lub L-karnityną zastosowano u 25. Mediana czasu obserwacji wynosiła 14 lat. Sześciu pacjentów zmarło. W ciągu 10 lat skumulowany wskaźnik przeżycia wynosił 89%, a 35 lat 44%. Występowała silna korelacja między wysokim poziomem niepełnosprawności i zgonem. Dominującym objawem neurologicznym była dystonia u 20 i dyskineza u 4 pacjentów. Trzech wykazywało tylko niewielkie objawy spastyczne. Osiemnaście z 24 wykazywało

dotatkową spastyczność, ale nigdy jako dominujący objaw. Początek choroby był ostry, z wystąpieniem kryzysu encefalopatycznego u 24 pacjentów i podstępny u 3. Dystonia istotnie korelowała z deficytem mowy, ale nie funkcji poznawczych. Ciężka niepełnosprawność, deficyty funkcji poznawczych i mowy, istotnie skorelowane były z ostrym początkiem, dystonią i śmiertelnością, natomiast słabo z pogarszającym się przebiegiem. Nie wykazano zależności między wiekiem a momentem wystąpienia objawów.

Naughten 2004 stanowi opis 21 pacjentów zdiagnozowanych na przestrzeni 16 lat w Irlandii. 10 zostało zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych, 11 na podstawie objawów klinicznych. 11 pacjentów stanowiły kobiety, 10 mężczyźni. U 19 z 21 pacjentów wdrożono postępowanie długoterminowe oparte na ograniczeniu naturalnego białka w diecie, suplementacji preparatu białkowego ze zredukowaną ilością tryptofanu i lizyny, suplementacji L-karnityny, witamin i minerałów. Ośmiu pacjentów (38%) zmarło; spośród nich 7 zostało zdiagnozowanych na podstawie objawów klinicznych, jeden pacjent został zdiagnozowany po urodzeniu z powodu występowania wysokiego ryzyka. Spośród 11 pacjentów, u których nie występuje porażenie mózgowe, 10 zdiagnozowano na podstawie badań przesiewowych. Siedmiu z 11 nie wykazuje żadnych nieprawidłowych objawów neurologicznych (mediana wieku 10 lat, od 3 do 14 lat), wszystkie dzieci uczęszczają do szkoły odpowiedniej dla ich wieku. Pozostali czterej pacjenci (średni wiek 5 lat, zakres od 3 do 8 lat) nie wykazują stale objawów neurologicznych, ale rozwijają się zmienne objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego gdy poziom glutaranu w moczu jest wysoki. Nie zaobserwowano zwyrodnienia prądkowia u żadnego z pacjentów zdiagnozowanych na podstawie badań przesiewowych przez 14 lat obserwacji, pomimo występowania licznych chorób i zabiegów chirurgicznych. Autorzy przypisują to modyfikacjom w zastosowanym leczeniu w ciągu ostatnich 10 lat, w szczególności zastosowaniu wysokoenergetycznych płynów, suplementacji karnityną i dokładnemu zarządzaniu elektrolitami.

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

### **ACYDURIA IZOWALERIANOWA (IVA)**

#### **Seria przypadków**

Berry 1998 stanowi opis serii przypadków - 9 pacjentów z acydurią izowalerianową w wieku od 1 do 10 lat, leczonych dietą niskobiałkową oraz glicyną w dawkach od 250 mg/kg/dzień do 500 mg/kg/dzień. L-karnitynę dodano do terapii u czterech pacjentów (u trzech z nich w dawce 50 mg/kg/dzień). Prawidłowy wzrost był obserwowany u wszystkich pacjentów po wdrożeniu leczenia. Z czterech pacjentów z przewlekłym fenotypem, trzech, u których leczenie zostało wdrożone po pierwszym roku życia, wykazuje niedorozwój psychiczny. Dwóch z pięciu pacjentów z ostrym fenotypem jest opóźnionych w rozwoju. Terapia glicyną nie wyeliminowała całkowicie ataków kwasicy ketonowej, ale znacząco zmniejszyła ich częstotliwość, gdy leczenie było rozpoczęte we wczesnym dzieciństwie. Wykazano istotną statystycznie różnicę w liczbie ataków kwasicy ketonowej rocznie przed i po inicjacji terapii glicyną i dietą niskobiałkową: 1,76 +/- 0,83 (n=3) w porównaniu z 0,34 +/- 0,11 (n=7) ataków kwasicy ketonowej w ciągu roku (p <0,01). U wszystkich pacjentów stwierdzono wtórny niedobór karnityny. Oprócz suplementacji glicyną i diety niskobiałkowej, czterech pacjentów otrzymało karnitynę, 50 mg / kg / dzień; u dwójki z nich dwa z nich suplementacja była utrzymana przez 4 lata. Z wyjątkiem jednego epizodu biegunki, pacjenci nie doznali żadnych zdarzeń niepożądanych. Przed rozpoczęciem leczenia L-karnityną, poziom całkowitej karnityny w osoczu wynosił 19 +/- μmol / L (u dziewięciu pacjentów) i był znacznie niższy niż w 8- osobowej grupie kontrolnej (46 +/- 3 μmol / L), p <0,01.

Suplementacja karnityną znormalizowała poziom całkowitej karnityny w surowicy ( $51 \pm 5 \mu\text{mol} / \text{L}$  z  $23 \pm 4 \mu\text{mol} / \text{L}$  wolnej karnityny). Nie wykazano różnicy w liczbie ataków kwasicy ketonowej rocznie u czterech pacjentów otrzymujących karnitynę, glicynę i dietę niskobiałkową ( $0,30 \pm 0,13$ ), w porównaniu z trzema pacjentami otrzymującymi tylko glicynę i terapię dietetyczną ( $0,46 \pm 0,28$ ). U pacjentów tylko ci, którzy byli skutecznie leczeni od wczesnego dzieciństwa i nie mieli powikłań nie rozwinęli opóźnień umysłowych. Po rozpoczęciu terapii nastąpił znaczny spadek ataków kwasicy ketonowej wymagających hospitalizacji. Terapię polegającą na ograniczeniu spożycia białka (szczególnie leucyny) wraz z suplementacją glicyny i L-karnityny należy rozpocząć jak najszybciej.

#### Opis przypadku (case study)

Chinen 2017 opisuje przypadek pacjenta z acydurią izowalerianową, u którego oceniono odpowiedź biochemiczną po 6 h od przeprowadzenia testu obciążenia leucyną (posiłek zawierający 1600 mg leucyny). U pacjenta w wieku 5 lat i 6 miesięcy zdiagnozowano acydurię izowalerianową (IVA). Wykazywał powtarzające się wymioty i hiperamonemię. Na podstawie wyniku testu rozwoju psychicznego Tsumori zidentyfikowano łagodne upośledzenie umysłowe ( $DQ = 69$ ). Fenotyp biochemiczny pacjenta określono jako łagodny lub pośredni. W wieku 5 lat i 7 miesięcy rozpoczęto leczenie glicyną ( $200 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$ ) i L-karnityną ( $100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$ ) w połączeniu z ograniczeniem białka do  $50 \text{ g}$  dziennie ( $1,6 \text{ g} / \text{kg}$ ). Senność została zmniejszona. Podczas każdej hospitalizacji (trzykrotnie z powodu zarażenia wirusem grypy) podawano dożylnie L-karnitynę ( $100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$ ). Nie stwierdzono kwasicy metabolicznej, hiperamonemii lub jakichkolwiek następstw. Test obciążenia leucyną przeprowadzono z wykorzystaniem posiłku zawierającego 1600 mg leucyny. Chory otrzymał 4-dniową suplementację glicyną ( $250 \text{ mg/kg/dzień}$ ), L-karnityną ( $100 \text{ mg/kg/dzień}$ ) lub glicyną i L-karnityną. Zmierzono poziomy amoniaku, wolnej karnityny, acylokarnityny, IVC (izowalerylokarnityna) i IVG (izowaleryloglicyna) w we krwi i próbkach moczu. Trzy godziny po posiłku testowym poziom amoniaku wykazał najmniejszy wzrost przy suplementacji samą L-karnityną. Poziom wolnej karnityny w osoczu był najwyższy przy suplementacji zarówno L-karnityną jak i glicyną. Początkowo poziom IVC we krwi był najwyższy po suplementacji samą L-karnityną; jednak 4 godziny po obciążeniu leucyną, poziom IVC po suplementacji samą L-karnityną i kombinacja obu środków dały porównywalne wyniki. Wzrost acylokarnityny w moczu był najwyższy po suplementacji L-karnityną. Zastosowanie obu środków związane było z dramatycznym wzrostem poziomu wolnej karnityny w moczu. Wzrost poziomu IVG w moczu po suplementacji glicyną był dwa razy większy, zarówno w odniesieniu do samej L-karnityny, jak i kombinacji obu składników.

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

#### **ACYDURIA METYLOMALONOWA (MMA)**

##### Retrospektywne badanie

Publikacja Wang 2018 stanowi retrospektywną analizę 8 chińskich pacjentów (4 pary rodzeństw), u których zdiagnozowano niedobór kobalaminy C (cbC) (charakteryzujący się występowaniem kwasicy metylomalonowej z homocystynurią) o późnym początku w szpitalu Qilu Hospital, Shandong University. U większości pacjentów odnotowano występowanie nieprawidłowości neurologicznych. Przeanalizowano prezentację kliniczną i wyniki leczenia cbC późnego początku u chińskich pacjentów z prezentacjami neuropsychiatrycznymi. Po rozpoznaniu wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie cyjanokobalaminą (wstrzyknięcie domięśniowe,  $0,5\text{-}1 \text{ mg} / \text{dobę}$ ), metylokobalaminą (wstrzyknięcie dożylnie / domięśniowe,  $0,5\text{-}1 \text{ mg} / \text{dzień}$ ), kwasem foliowym (doustnie,  $10\text{-}15 \text{ mg} / \text{dobę}$ ), L-karnityną (infuzja dożylna / doustnie,  $1\text{-}3 \text{ g} / \text{dzień}$ ), betainę (doustnie,  $0,5\text{-}2 \text{ g} / \text{dzień}$ ), witaminy z grupy B (doustnie,  $20\text{-}60 \text{ mg} / \text{dzień}$ ). W stanie stabilnym, wszyscy pacjenci otrzymywali domięśniowy zastrzyk cyjanokobalaminy ( $1\text{-}2 \text{ mg} / \text{tydzień}$ ), metylokobalaminę doustnie ( $1\text{-}1,5 \text{ mg} / \text{dobę}$ ), kwas foliowy ( $10\text{-}15 \text{ mg} / \text{dzień}$ ), betainę ( $0,5\text{-}2 \text{ g} / \text{dzień}$ ), L-karnitynę ( $1\text{-}3 \text{ g} / \text{dzień}$ ) i witaminy z grupy B ( $20\text{-}60 \text{ mg} / \text{dzień}$ ). Pacjenci byli obserwowani przez 1-3 lata. Średnie stężenie homocysteiny w surowicy zdiagnozowanych pacjentów wynosiło  $109,4$  (zakres  $69,5\text{-}138 \mu\text{mol} / \text{L}$ ; zakres prawidłowy  $0\text{-}15 \mu\text{mol} / \text{L}$ ). Średni poziom kwasu metylomalonowego w moczu wynosił  $103,7 \mu\text{mol} / \text{L}$  (zakres  $26,7\text{-}185,8 \mu\text{mol} / \text{L}$ ; zakres

prawidłowy 0,2–5,6  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ). Osoczowe stężenia folianów i witaminy B12 były prawidłowe. Po leczeniu przez 2–4 tygodnie złagodzeniu uległy objawy neuropsychiatryczne u czterech pacjentów. Odnotowano wzrost siły mięśni. W ciągu 1-3 lat obserwacji, objawy neuropsychiatryczne i motoryczne wszystkich pacjentów zostały złagodzone.

### **ACYDURIA PROPIONOWA (PA)**

#### Opis przypadku (case study)

Bernheim 2017 przedstawia przypadek chłopca z obustronną nefromegalią i zmianami hiperchogennymi w nerkach, a także z ostrym uszkodzeniem nerek zdiagnozowanym w okresie prenatalnym; w pierwszych miesiącach życia nie było możliwe ustalenie ich etiologii. Po 3 miesiącach życia zaobserwowano przyspieszony oddech, zmieniony stan psychiczny i drżenie kończyn. Badania biochemiczne wykazały kwasicę ketonową (pH: 7,17;  $\text{HCO}_3^-$ : 12,1  $\text{mmol} / \text{L}$ ) i hiperammonię (181  $\mu\text{mol} / \text{L}$ , normalny zakres: 14-38  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ). Chromatografia aminokwasów osocza wykazała wzrost glicyny i lizyny, co doprowadziło do diagnozy acydurii propionowej (PA). Diagnoza została potwierdzona przez badania genetyczne wykazujące mutację PCCB. Pacjent był leczony dietą niskobiałkową (7,5 g dziennie), L-karnityną (150 mg / kg / dzień) i biotyną (1 mg / kg / dzień). W 8 miesiącu życia nie przedstawił żadnych komplikacji. Badanie ultrasonograficzne wykazało regresję zaburzeń czynności nerek. Normalizacji uległ również poziom kreatyniny.

### **ZABURZENIA SPALANIA DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (LC-FAOD)**

#### **DEFICYT DEHYDROGENAZY 3-HYDROKSYACYLO-COA DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (LCHADD)**

#### Opis przypadku (case study)

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

#### **DEFICYT DEHYDROGENAZY ACYLO-COA BARDZO DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (VLCADD)**

#### Serie przypadków

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

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

Watanabe 2018 opisuje przypadek dwojga rodzeństwa z niedoborem dehydrogenazy acyloCoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, u których wystąpiła rabdomioliza po suplementacji L-karnityną. Przypadek 1 dotyczył 6-letniego chłopca z astmą oskrzelową i opóźnieniem rozwoju mowy. Doświadczył w sumie trzech epizodów hipoglikemii i drgawek podczas przeziębienia w wieku 3 lat. Profil acylokarnityn ujawnił podwyższone stężenie tetradecenoilokarnityny (C14:1 7,42  $\mu\text{M}$ ). Analiza genu ACADVL ujawniła dwie mutacje, L243F i V547M. Dodatkowo oznaczona aktywność enzymu VLCAD w fibroblastach stanowiła 30% normy, co doprowadziło do ostatecznej diagnozy niedoboru VLCAD. Suplementację L-karnityną rozpoczęto od dawki 600 mg / dobę (37,5 mg / kg / dobę), ponieważ pacjent wykazywał niskie stężenie wolnej karnityny (C0 7,45  $\mu\text{M}$ , wartość odniesienia 20–60  $\mu\text{M}$ ) w wieku 3 lat i 6 miesięcy. Dawka została zwiększona do 900 mg / dzień dwa miesiące później. Miesiąc po rozpoczęciu suplementacji L-karnityną, pacjent doświadczał częstszych nawracających epizodów rabdomiolizy. Pacjent doświadczył 11 epizodów rabdomiolizy i był hospitalizowany 10 razy podczas 15 miesięcy podawania L-karnityny. Stężenie wolnej karnityny było podwyższone (C0 44,3  $\mu\text{M}$ ) podczas leczenia L-karnityną, jednak stosunek C14:1 nie zmniejszał się podczas epizodów rabdomiolizy. Suplementacja L-karnityną została przerwana, gdy pacjent miał 4 lata i 9 miesięcy. Podczas kolejnych 15 miesięcy rabdomioliza wystąpiła tylko raz podczas ostrego zapalenia oskrzeli pomimo braku konkretnych zmian w stylu życia. Przypadek 2 dotyczył 8-letniego chłopca, starszego brata pacjenta 1. Nie został poddany badaniom przesiewowym jako noworodek. Wykazywał opóźnienie rozwoju, ale nie miał problemów z oddychaniem. Nie obserwowano anomalii w analizie acylokarnityn (C14:1 0,28  $\mu\text{M}$ ) w 1. roku życia. Pacjent osiągnął rozwojowe kamienie milowe, wykazywał jednak cechy zachowań autystycznych. Kiedy miał 5 lat, zdiagnozowano u niego niedobór VLCAD w związku z analizą genetyczną jaką wykonywano u brata. Analiza genetyczna wykazała ten sam rodzaj mutacji. Ponieważ stężenie wolnej karnityny było bliskie dolnej granicy normy (C0 23,7  $\mu\text{M}$ , wartość odniesienia 20–60  $\mu\text{M}$ ), rozpoczęto leczenie L-karnityną (900 mg / dzień; 45 mg / kg / dzień). Dwa miesiące później u pacjenta po raz pierwszy rozwinęła się rabdomioliza (podczas przeziębienia). Suplementacja L-karnityną została wstrzymana, a pacjent nie doświadczył więcej epizodów rabdomiolizy, nawet podczas przebiegu przeziębienia.

#### Opisy przypadków (case studies)

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

Doi 2000 opisuje przypadek japońskiego chłopca, u którego zdiagnozowano niedobór dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w wieku 6 lat. Wcześniej był kilkakrotnie hospitalizowany (w wieku 13 miesięcy, 4 lat i 9 miesięcy i 5 lat i 10 miesięcy), z powodu letargu i wymiotów. Badania laboratoryjne przedstawiały podwyższony poziom kinazy kreatynowej i transaminaz. W wieku 6 lat i 10 miesięcy został ponownie przyjęty do szpitala z wysoką gorączką, wymiotami i otępieniem, i następnie stał się ospały. Miał łagodne powiększenie wątroby; biopsja wykazała stłuszczenie wątroby. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom AST w surowicy 83 IU / l, poziom ALT wynoszący 58 IU / l i poziom CK 1388 IU / l przy poziomie CK-MB 10,2%. Ketonurii nie wykryto. Echokardiografia wykazała rozszerzoną lewą komorę i słabą kurczliwość lewej komory, z frakcją wyrzutową 40%. Poziomy wolnej karnityny i acylokarnityny w osoczu były zmniejszone. Wykryto acylokarnitynę C14:1. Aktywność dehydrogenazy acylo-CoA, mierzona w fibroblastach

pacjenta z wykorzystaniem kwasów tłuszczowych o długości łańcucha C16, wyniosła 13,0% wartości kontrolnej. Po ustaleniu diagnozy niedoboru VLCAD, pacjent był leczony lekami moczopędnymi z powodu niewydolności serca i suplementami diety L-karnityny (45 mg / kg dziennie). Miesiąc później, po zajęciach szkolnych, cierpiał na osłabienie mięśni, bóle mięśni stopy i letarg. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom AST w surowicy 570 IU / l, poziom ALT 230 IU / l i CK poziom 16 430 IU / l przy poziomie CK-MB 35,4%. Poziom glukozy był niski - 47 mg / dl. Ketonurii nie wykryto. Jego stan poprawił się wkrótce po podaniu dożylnego wlewu glukoza. Wdrożono suplementację średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Z 1,5 g / kg dziennie MCT i 45 mg / kg dziennie L-karnityny, stan kliniczny pacjenta poprawił się; wykazano prawidłowy poziom transaminaz i nieznacznie podwyższoną CK. Po zwiększeniu MCT do 3 g / kg na dzień, pacjent nie wykazywał letargu, poziomy transaminaz i kinazy kreatynowej były prawidłowe (AST 24 IU / l, ALT 50 IU / l, CK 132 IU / l), nawet po wysiłku fizycznym. Stłuszczenie wątroby ustąpiło, co zostało potwierdzone badaniem CT jamy brzusznej.

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

Smelt 1998 prezentuje przypadek pacjenta z późną prezentacją niedoboru dehydrogenazy acyloCoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. 42-letnia kobieta przedstawiła 2-letnią historię ataków bólu i sztywności mięśni. Podczas ataków nogi były ciepłe, opuchnięte i niezwykle bolesne. Epizody występowały wieczorem, 4 do 8 godzin po wysiłku lub podczas infekcji górnych dróg oddechowych. Była zmuszona chodzić na palcach z powodu skurczy łydek. Od 2 lat stanowiło to przeszkodę w wykonywaniu codziennych czynności, natomiast od 25 roku życia unikała cięższego wysiłku fizycznego z powodu późniejszej sztywności mięśni. Podczas ataków prezentowała mioglobinurię i wysokie stężenie kinazy kreatynowej (do 7800 U / L, norma 5-35 U / L), aminotransferazy asparaginianowej (492 U / L, norma 2-15 U / L), a  $\gamma$ -glutamylotransferaza pozostała normalna. Badanie fizykalne, elektrokardiografia, radiografia klatki piersiowej i echokardiografia była prawidłowa. Poziomy kwasów organicznych w moczu były prawidłowe zarówno podczas, jak i między atakami. Nie wykryto obecności kwasów dikarboksylogowych. Profil acylokarnityn wykonany metoda chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC / MS) był charakterystyczny dla niedoboru VLCAD. Zalecono dietę izokaloryczną 8800 kJ z 80 g całkowitego tłuszczu i 265 g węglowodanów, uzupełnioną o średniołańcuchowe trójglicerydy. Niski poziomy karnityny w osoczu normalizowano za pomocą 330 mg L-karnityny podawanej trzy razy dziennie. Pomimo diety i substytucji L-karnityny, nie zaobserwowano poprawy klinicznej.

Costa 1998 opisuje przypadek 10-letniego pacjenta z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCAD), który został pierwotnie zdiagnozowany jako mający układowy niedobór karnityny. Badano zmiany stężeń acylokarnityn w osoczu, gdy pacjent był poddany 17- godzinnemu poszczeniu, obciążeniu trójglicerydami długołańcuchowym (LCT (1,5 g / kg) i po podaniu karnityny w postaci wlewu dożylnego (0,25  $\mu$ mol / kg na minutę). Analizowano acylokarnityny osocza stosując ilościową metodę GC-CI-MS (chromatografia gazowa z jonizacją chemiczną sprzężona ze spektrometrią mas). Podczas postu nastąpił gwałtowny wzrost acylokarnityn o długim łańcuchu (C14 i wyższej). Długołańcuchowe acylokarnityny osiągnęły stężenie 28,6  $\mu$ mol / L. Obciążenie LCT spowodowało umiarkowany wzrost, głównie estrów C18. Wlew karnityny, który doprowadził do powstania ponadnormalnego poziomu wolnej karnityny, dało tylko niewielki, ale ogólny wzrost długołańcuchowych acylokarnityn. Autorzy wnioskujeją zatem, że leczenie pacjentów z niedoborem VLCAD powinno być ukierunkowane przede wszystkim na unikanie wydłużonego postu. Ograniczenie zawartości tłuszczu w diecie powinno być drugorzędym celem leczenia. Ten pacjent nie wykazywał objawów klinicznych poza dwoma epizodami podobnymi do zespołu Reya, gdy przerwana

została suplementacja L-karnityną (stosowano dawkę 1g 3 x dziennie). Pozostaje punktem dyskusji czy tym epizodom można było zapobiec poprzez normalizację wolnej karnityny, która z drugiej strony prowadzi do nieznacznego wzrostu długołańcuchowych acylokarnityn. Obecnie uważamy, że unikanie długich okresów postu i ćwiczeń fizycznych wraz z uzupełnieniem diety o triglicerydy średniołańcuchowe, może być jedynym leczeniem z wyboru u pacjentów z niedoborem VLCAD. Z drugiej strony pacjent bardzo dobrze znosił testy, kiedy był na terapii karnityną przez długi czas. Pytanie, czy pacjentów z VLCHD należy leczyć karnityną, analiza powyższego przypadku nadal pozostawia bez odpowiedzi.

## **DEFICYT MITOCHONDRIALNEGO BIAŁKA TRÓJFUNKCYJNEGO (MTP)**

### Opisy przypadków (case studies)

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

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

## **DEFICYT TRANSLOKAZY KARNITYNY (CACT)**

### Seria przypadków

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

### Opisy przypadków (case studies)

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

## **DEFICYT TRANSFERAZY KARNITYNO-PALMITYNOWEJ TYPU II (CPT2)**

### Opisy przypadków (case studies)

Elpeleg 1993 opisuje przypadek niemowlęcia, u którego w wieku 10 miesięcy, podczas choroby gorączkowej wystąpiły wymiotować i stawał się ospały. Przy przyjęciu do szpitala był w śpiączce i występowały konwulsje. Zostało odnotowane łagodne powiększenie wątroby. Badania laboratoryjne wykazały prawidłowy poziom glukozy w osoczu, pH i mleczanów. Aktywność aminotransferazy asparaginianowej wynosiła 520 jednostek / L (wartości prawidłowe 5 do 25 jednostek / L), aminotransferaza alaninowa 240 jednostek / L (wartości prawidłowe 5 do 25 jednostek / L), kinazy kreatynowej wynosiła 132 jednostki / l (wartości prawidłowe 15 do 100 jednostek / L). Poziom całkowitej karnityny w surowicy wynosił 20,3  $\mu\text{mol} / \text{L}$  (wartość prawidłowa  $> 30 \mu\text{mol} / \text{L}$ ), wolna karnityna stanowiła zaledwie 28% (kontrola 70% do 90%). Elektrokardiogram był prawidłowy. Elektroencefalogram wykazał encefalopatię. Pacjent był leczony glukozą podawaną dożylnie i doustnie L- karnityną. Nastąpiła wyraźna poprawa w ciągu 2 dni. Podobny epizod miał miejsce w wieku 18 miesięcy, 5 dni po szczepieniu. Stwierdzono hipoglikemię (poziom glukozy, 0,5 mmol / L). Pacjent odzyskał przytomność po dożylnym podaniu glukozy. Ocena metaboliczna przeprowadzona w wieku 20 miesięcy ujawniła defekt utleniania długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych. Wykazano znacząco zmniejszoną aktywność transferazy karnityno-palmitynowej typu II w limfocytach i fibroblastach. Wdrożono częste karmienie w ciągu dnia i ciągle podawanie nocne sondą nosowo-żołądkową hiperkalorycznych (180 cal / kg dziennie) posiłków opartych o krótkocząsteczkowe kwasy tłuszczowe. W ciągu następnich 16 miesięcy pacjent był hospitalizowany siedem razy z powodu choroby gorączkowej, wymiotów lub trudności z chodzeniem. Większość epizodów nie wiązała się z przedłużonym postem lub zwiększonym wysiłkiem fizycznym. Gdy żywienie dojelitowe wydawało się zagrożone, podawano dożylnie glukozę. Przy wszystkich przyjęciach, poziom glukozy we krwi, wodorowęglanów i pH były prawidłowe. Niemniej jednak pomimo przestrzegania odpowiedniego spożycia kalorii, letarg, powiększenie wątroby i tachykardia rozwinęła się podczas niektórych z tych hospitalizacji. Stan pacjenta zwykle poprawiał się w ciągu 2-3 dni i anomalie biochemiczne powracały do wartości wyjściowych w ciągu 7 do 10 dni bez żadnych zmian w terapii. W wieku 3 lat, wyniki badania fizykalnego, rozmiar wątroby, echokardiogram i 24-godzinny elektrokardiogram były prawidłowe. Badanie neurologiczne wykazało umiarkowane opóźniony rozwój motoryczny i zdolności językowych. Wartości aminotransferazy wątrobowej i kinazy kreatynowej były stale podwyższone 2-3 razy powyżej wartości normalnych. Biochemiczne nieprawidłowości pozostawały stałe przez cały okres obserwacji.

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

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



odpowiednio 9,5 i 5,9  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . Profil acylokarnityn w surowicy wykazywał bardzo niski poziom wolnej karnityny i stosunkowo wysokie poziomy acylokarnityn o długim łańcuchu. Po potwierdzeniu niedoboru CPT2 wdrożono suplementację L-karnityną doustnie w dawce 50 mg / kg / dzień przez pierwsze dwa dni i 100 mg / kg / dzień od 3 dnia. Podczas suplementacji karnityną pacjent miał ciągłe dożylnie wlewy glukozy 2,5 mg / kg / min do dnia 11. Odpowiedź na suplementację karnityną przedstawia Rysunek 8. Poziomy acylokarnityn w surowicy i moczu (Hori 2010) Stłuszczenie i powiększenie wątroby uległy poprawie po 13 dniach suplementacji L-karnityną (ocena na podstawie przeprowadzonego badania CT). Po suplementacji karnityną pacjent w ogóle nie doświadczył hipoglikemii. Jest leczony 1000 mg L-karnityny / dzień. Wzrost i rozwój psychofizyczny są w prawidłowych zakresach.

### **DEFICYT DEHYDROGENAZY ACYLO-COA ŚREDNIOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (MCADD)**

#### **Badania**

Derks 2014 stanowi badanie obserwacyjne, którego celem była ocena, czy u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy średniołańcuchowych acylo-CoA kwasów tłuszczowych (MCADD) występują makrocząsteczkowe uszkodzenie oksydacyjne i zmiany w obrębie enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych. Porównywano parametry specyficzne dla uszkodzenia oksydacyjnego lipidów i białek (zmniejszoną zawartość sulfhydrylu w osoczu) oraz mechanizmów antyoksydacyjnych (aktywności dysmutazy ponadtlenkowej erytrocytów [SOD]) w bezobjawowym niedoborze MCAD w porównaniu z grupą osób zdrowych. Pacjenci z MCADD zostali podzieleni na 3 grupy, w zależności od terapii: pacjenci bez złezonej suplementacji (n=14), pacjenci z suplementacją karnityny (n=7), oraz pacjenci z suplementacją karnityną i ryboflawiną (n=6). Zawartość sulfhydrylu w osoczu, która jest odwrotnie proporcjonalna z uszkodzeniem oksydacyjnym białek, była znacznie zmniejszona u pacjentów z niedoborem MCAD w porównaniu z kontrolą (p <0,05). Dodatek ryboflawiny i suplementacja karnityną okazały się skuteczne w zapobieganiu uszkodzeniom oksydacyjnym białek. Autorzy wnioskują, że zwiększona aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD) w erytrocytach u pacjentów otrzymujących suplementację karnityną prawdopodobnie odzwierciedla mechanizm kompensacyjny dla powstawania wolnych rodników. Pacjenci, u których suplementowano L-karnitynę i ryboflawinę nie doświadczyli uszkodzeń oksydacyjnych. Pacjenci z niedoborem MCAD doświadczają uszkodzenia oksydacyjnego białka, a połączenie suplementacji karnityny i ryboflawiny może zapobiec tym zmianom. Wyniki sugerują udział wolnych rodników w patofizjologii niedoboru MCAD. Według autorów należy ocenić mechanizmy leżące u podstaw wzrostu aktywności SOD po suplementacji karnityną. Konieczne są dalsze badania, które określą znaczenie kliniczne stresu oksydacyjnego, w tym możliwość terapii antyoksydacyjnej u tych pacjentów.

Huidekoper 2006 oceniał wpływ stosowania L-karnityny u pacjentów MCADD na przedłużone ćwiczenia o umiarkowanej intensywności. Włączono 5 pacjentów z MCADD stosujących suplementację L-karnityną. Punkt odniesienia stanowiły wyniki 3 zdrowych osób. Pacjenci byli poddawani 2 godzinnym ćwiczeniom o umiarkowanej intensywności, które były poprzedzone 12 godzinnym postem. Pacjenci z MCADD byli badani dwukrotnie: bez suplementacji oraz po suplementacji L-karnityny (50 mg/kg m.c. na dobę). Suplementacja L-karnityna trwała minimum 4 tygodnie. Próbkę krwi były zebrane przed, w trakcie i po treningu i analizowane pod kątem standardowo oznaczanych parametrów, acylokarnityny i półproduktów biosyntezy karnityny. Mocz pobierano przed i po wysiłku, i analizowane pod kątem acylokarnityn. Wszyscy pacjenci byli w stanie ukończyć test wysiłkowy bez widocznych objawów klinicznych (np. osłabienie mięśni, skurcze mięśni lub skrajne zmęczenie), nawet bez suplementacji L-karnityną. Średni przebyty dystans nie wykazał istotnych różnic przed i po suplementacji L-karnityną (50,2 +/- 7,4 km vs. 49,1 +/- 7,5 km; p = 0,69). Średni dystans przebyty przez zdrową grupę kontrolną wyniósł 40,4 +/- 1,5 km. Zaobserwowano znaczący wzrost ilości wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu i poziomy oktanoilokarnityny podczas wysiłku u wszystkich pacjentów, co wskazuje na znaczny wzrost utleniania kwasów tłuszczowych podczas wysiłku. Poziomy oktanoilokarnityny w osoczu były znacząco wyższe u pacjentów z suplementacją L-karnityną, co sugeruje ułatwienie usuwania gromadzących się acylokarnityn. Statystycznie istotny wzrost poziomu wolnej karnityny w osoczu i moczu jak również stężenia  $\gamma$ -butyrobetainy zaobserwowano u pacjentów z MCADD bez suplementacji L-karnityną w osoczu, co sugeruje wzrost biosyntezy karnityny. Podsumowując, suplementacja L-karnityną może sprzyjać usuwaniu akumulujących się acylokarnityn w trakcie wysiłku o umiarkowanej intensywności, pozostaje to bez wpływu parametry kliniczne i biochemiczne. Wyniki sugerują zwiększoną biosyntezę karnityny podczas wysiłku fizycznego w celu skompensowania strat. Pacjenci z MCADD mogą skorzystać z suplementacji L-karnityną podczas krótkiego okresu wysiłku o wysokiej intensywności; jednak nie można wykluczyć, że pacjenci MCADD mogą także odnieść korzyści

z suplementacji L-karnityną podczas wysiłku o umiarkowanej intensywności trwającego dłużej niż 2 godziny.

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

Madsen 2013 oceniał szybkość utleniania kwasów tłuszczowych podczas długotrwałych ćwiczeń o niskiej intensywności u pacjentów z MCADD i wpływ 4 tygodniowej doustnej suplementacji L-karnityną na wskaźniki całkowitego utleniania kwasów tłuszczowych i stopień utleniania palmitynianu. Badanie przeprowadzono w grupie 4 bezobjawowych pacjentów z MCADD i 11 zdrowych osobach, dobranych pod względem wieku i płci. Badani wykonywali 1-godzinny test wysiłkowy przy stałym obciążeniu odpowiadającym 55%  $VO_{2max}$ . W tych warunkach oceniono metabolizm tłuszczów i węglowodanów. Pacjenci przyjmowali 100 mg / kg / d L-karnityna przez 4 tygodnie, po czym powtórzono test wysiłkowy. W spoczynku całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych i szybkość utleniania palmitynianu były podobne wśród pacjentów z MCADD i zdrowych osób. Podczas testu obciążeniowego, utlenianie palmitynianu i wskaźniki utleniania kwasów tłuszczowych wzrosły w obu grupach, natomiast w grupie kontrolnej wykazano 2-krotnie większy przyrost ( $P = 0,007$ ). Suplementacja L-karnityną nie wpłynęła na utlenianie palmitynianu i wskaźniki utleniania kwasów tłuszczowych. Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci z MCADD mają ograniczoną zdolność do zwiększania utleniania kwasów tłuszczowych podczas wysiłku fizycznego; tym niemniej jest on wyrażony w mniejszym stopniu niż w przypadku pacjentów z innymi zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych. Co wyjaśnia łagodniejszy fenotyp choroby mięśni szkieletowych w MCADD.

#### Opis przypadku (case study)

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

#### **PIERWOTNY DEFICYT KARNITYNY (CUD / PCD)**

##### Badanie interwencyjne

Madsen 2018 to badanie interwencyjne, którego celem było zbadanie metabolizmu podczas wysiłku fizycznego u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny (ang. primary carnitine deficiency, PCD) podczas lub bez suplementacji L-karnityną. Oceniano szybkość utleniania kwasów tłuszczowych i palmitynianów podczas 1-godzinnego przyrostowego testu wysiłkowego. Do badania włączono ośmiu dorosłych z PCD z Wysp Owczych; jedna kobieta i siedmiu mężczyzn, w przedziale wiekowym od 18 do 45 lat. Sześciu pacjentów zostało zidentyfikowanych w ramach krajowego programu badań przesiewowych w latach 2009-2010, jeden pacjent został zdiagnozowany poprzez wywiad rodzinny, jeden został zdiagnozowany wkrótce po urodzeniu na podstawie objawów klinicznych (epizod

dekompensacji metabolicznej); u pozostałych pacjentów nie występowały kryzysy metaboliczne lub objawy ze strony serca. Pacjenci przyjmowali codziennie L-karnitynę  $\geq 3$  lat w dawce 50-150 mg/kg/dzień. Dawki były dostosowane indywidualnie aby utrzymać stężenie wolnej karnityny  $> 20 \mu\text{M}$ . Wyniki pacjentów włączonych do badania porównywano w wynikami uzyskanymi przez grupę kontrolną (grupa 10 zdrowych ochotników, trzy kobiety i siedmiu mężczyzn, dobrani pod względem wieku). Aby określić maksymalny pobór tlenu ( $\text{VO}_2\text{max}$ ) i maksymalne obciążenie pracą, wszyscy uczestnicy wykonali przyrostowy test wysiłkowy. Uczestnicy ocenili także postrzeganie wysiłku w skali Borga. Po całonocnym poście uczestnicy wykonali submaksymalny test wysiłkowy na ergometrze przez 60 minut. Obciążenie zostało ustawione aby odpowiadać 60%  $\text{VO}_2\text{max}$ . Przy tej intensywności pracy lipoliza i szybkość utleniania kwasów tłuszczowych są wysokie. Wszyscy pacjenci powtórzyli badanie po 4 dniach bez leczenia L-karnityną. Całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych w spoczynku było takie samo wśród pacjentów z PCD i zdrowych ochotników, niezależnie od suplementacji L-karnityną. Podczas leczenia L-karnityną, całkowite utlenianie kwasów tłuszczowych podczas submaksymalnego wysiłku było niższe u pacjentów z PCD niż u osób zdrowych ( $p < 0,001$ ). Bez leczenia L-karnityną utlenianie kwasów tłuszczowych podczas wysiłku było upośledzone i znacznie niższe niż w przypadku leczenia ( $p = 0,008$ ). Szybkość utleniania palmitynianu podczas wysiłku podczas i bez suplementacji L-karnityną wykazywała tę samą tendencję, którą opisano przy utlenianiu kwasów tłuszczowych. Podczas suplementacji L-karnityną stężenia karnityny w osoczu były podobne u pacjentów i osób zdrowych. Po 4 dniach przerwy w leczeniu stężenie karnityny w osoczu spadło do 21%  $\pm$  9% poziomu obserwowanego podczas suplementacji ( $p < 0,001$ ). Powyższe wyniki wskazują, że pacjenci z PCD mają ograniczone możliwości utleniania kwasów tłuszczowych podczas wysiłku fizycznego. Suplementacja L-karnityną u bezobjawowych pacjentów z PCD może nie tylko zapobiegać powikłaniom sercowym ale także zwiększać zdolność utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych podczas wysiłku fizycznego i w innych sytuacjach z potrzebą zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych, takich jak wysiłek umysłowy, stres, zimno, dreszcze, gorączka i post.

#### Serie przypadków

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

Sarafoglou 2010 opisuje trzy pokolenia rodziny - bezobjawowe heterozygotyczne niemowlę z pierwotnym niedoborem karnityny (ang. primary carnitine deficiency, PCD), co doprowadziło do rozpoznania PCD u bezobjawowej matki i heterozygotyczny status matki i dziadków. Dziadkowie, którzy zgłaszają pewne objawy sercowe, które pokrywają się z PCD, a które poprawiły się dzięki suplementacji L-karnityną. Niemowlę zostało zidentyfikowane przez NBS z niskim poziomem wolnej karnityny  $2,5 \mu\text{mol} / \text{l}$ . Identyfikacja niemowlęcia doprowadziła do pomiaru poziomu wolnej karnityny u matki, następnie sekwencjonowanie genu SLC22A5 i pomiar wychwyty transportu karnityny w fibroblasty skóry, identyfikujące matkę jako dotkniętą PCD. Poziom wolnej karnityny u dziadków ze strony matki (GP 1 i GP 2) również zostały zmierzone. Niemowlę i dziadkowie zostali sklasyfikowani jako heterozygoty. U wszystkich pacjentów rozpoczęto suplementację L-karnityną w celu normalizacji poziomu wolnej karnityny. Wyjściowy (po NBS) poziom karnityny u niemowlęcia wynosił  $3 \mu\text{mol} / \text{l}$  (normalnie 25–55  $\mu\text{mol} / \text{l}$  dla dzieci). Rozpoczęto suplementację L-karnityną w 5 dniu życia. Poziom karnityny podczas suplementacji  $25 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dobę}$  wahał się od 24 do  $52 \mu\text{mol} / \text{l}$ . Początkowy poziom wolnej karnityny u matki wynosił  $2 \mu\text{mol} / \text{l}$  (normalnie 27–49  $\mu\text{mol} / \text{l}$  dla dorosłych). Matka, 35 lat w chwili porodu zaczęła stosować L-karnitynę  $50 \text{ mg} / \text{kg} / \text{dzień}$ . W trakcie suplementacji poziomy wolnej karnityny wahały się od 2 do  $11 \mu\text{mol} / \text{l}$ . Poziomy wolnej karnityny u dziadków (GP 1 i GP 2) wynosiły odpowiednio 16 i  $22 \mu\text{mol} / \text{l}$ . Poziomy wolnej karnityny u GP 1 i GP 2 po rozpoczęciu suplementacji L-karnityną ( $330 \text{ mg} / 3$  razy dziennie) wynosiły odpowiednio 36 i  $32 \mu\text{mol} / \text{l}$ . Ocena kardiologiczna GP 1 składała się z prawidłowego ECHO i nieprawidłowego elektrokardiogramu (EKG), odnotowano występowanie bradykardii i arytmii zatokowej, które uległy normalizacji po 22 miesiącach suplementacji L-karnityną. GP 2 miał chroniczne zmęczenie, nadciśnienie, nieprawidłowy zapis EKG wykazujący

bradykardię zatokową i blok prawej odnogi pęczka Hisa, poszerzenie korzenia aorty i podwyższone stężenie triglicerydów (TG) (250 mg / dl). Po sześciu miesiącach suplementacji L-karnityną odnotowano zmniejszenie zmęczenia, normalizację EKG i poszerzenie korzenia aorty nie postępowało; po 16 miesiącach TG były nadal podwyższone, ale znacząco obniżone (171 mg / dl).

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

#### Opisy przypadków (case studies)

Agnetti 2013 prezentuje wyniki długoterminowej obserwacji pacjenta (wedle wiedzy autorów najdłuższej w literaturze), który w niemowlęctwie prezentował ciężką zastoinową niewydolność serca. Doustne leczenie L-karnityną skutkowało rozwiązaniem problemu ostrej kardiomiopatii rozstrzeniowej i zapobieganiem nawrotów powiększenia serca. 3-letnia dziewczynka została przyjęta do szpitala w lutym 1984 z powodu ciężkiej zastoinowej niewydolności serca. W wieku 8 miesięcy, po epizodzie zapalenia górnych dróg oddechowych, zaczęły wykazywać objawy początkowej i postępującej niewydolności serca. Była leczona w innych instytucjach digoksyną, diuretykami i lekami rozszerzającymi naczynia, jednakże bez poprawy jej stanu. Po wstępnym badaniu przy przyjęciu na oddział Kardiologii Pediatrycznej pacjent prezentował uogólnioną hipotonią (normalne głębokie odruchy ścięgien), zmęczenie i błądność. RTG klatki piersiowej ujawniło istotną kardiomegalię wraz z objawami przekrwienia naczyń płucnych. Echokardiogram ujawnił powiększenie lewego przedsionka i komory oraz rozszerzenie pierścienia zastawki mitralnej, bardzo cienkie ściany lewej komory i niezwykle niską frakcję wyrzutową lewej komory. Testy laboratoryjne wykazały bardzo niski poziom karnityny w osoczu (17,2  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ). Ocena histologiczna i biochemiczna tkanki mięśniowej mięśnia czworogłowego potwierdziły rozpoznanie pierwotnego deficytu karnityny. Pacjent został poddany leczeniu L-karnityną, początkowo w dawce 3 g / dzień i po 6 miesiącach 2 g / dzień, wykazując szybkie oznaki poprawy z postępowym wzrostem siły mięśniowej i funkcji serca. Podczas 28-letniej obserwacji pacjent utrzymywał prawidłową wielkość serca oraz prawidłowe EKG i parametry echokardiograficzne. W wieku 12 lat pacjent postanowił zaprzestać leczenia L-karnityną ze względu na skutki uboczne („rybi” zapach ciała). Zaprzestanie terapii powodowało objawy podmiotowe i przedmiotowe nawrotu (osłabienie mięśni, zmęczenie, powiększenie serca, słaba czynność skurczowa serca). Po ponownym wprowadzeniu leczenia wkrótce zauważono poprawę. Obecnie pacjent ma 31 lat, prowadzi normalne życie, pracuje jako nauczyciel i wykonuje regularną aktywność fizyczną.

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

do 100 mg / kg / dzień ze względu na stosunkowo niski poziom karnityny (9,93 / 14,56). Nie zaobserwowano hipoglikemii, hiperamonemii lub zaburzeń świadomości.

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

Yoon 2012 opisuje przypadek koreańskiego niemowlęcia, zdiagnozowanego na podstawie badań przesiewowych noworodków. Profil acylokarnityn w suchej kropli krwi wykazał niską zawartości wolnej karnityny (C0, marker pierwotnego niedoboru karnityny) i palmitoilokarnityny (C16). Oznaczone poziomy acylokarnityn metodą tandemowej spektrometrii mas wyniosły: poziom wolnej karnityny wynosił 5,56  $\mu\text{mol} / \text{l}$  (zakres odniesienia, RR, 10,4 ~ 87,1  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ) i palmitoilokarnityny 0,27  $\mu\text{mol} / \text{l}$  (RR, 0,5 ~ 9,7  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ). Diagnoza pierwotnego układowego niedoboru karnityny została potwierdzona analizą genu SLC22A5. Po potwierdzeniu diagnozy wdrożono suplementację L-karnityną. Poziom wolnej karnityny znormalizowano przy 66,6  $\mu\text{mol} / \text{l}$  przez 4 tygodnie po leczeniu i przy 50,3  $\mu\text{mol} / \text{l}$  przez 8 tygodni. Stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy krwi były w normalnym zakresie. Echokardiogram nie wykazał powikłań. Szybka diagnoza i wdrożenia suplementacji karnityną zapewniły pacjentowi prawidłowy rozwój.

### **UOGÓLNIONY DEFICYT ODWODOROWANIA<sup>5</sup> / DEFICYT DEHYDROGENAZ ACYLO-COA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH (MADD)**

#### Serie przypadków

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

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

<sup>5</sup> Patrz Rozdział 2 „Przedmiot i historia zlecenia”

Oslabienie siły mięśniowej zostało zniwelowane. Pacjenci mogli wykonywać codzienne czynności i wrócić do aktywności zawodowej.

#### Opisy przypadków (case studies)

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

Mandel 1988 opisuje przypadek niemowlęcia, u którego pierwsze objawy kliniczne: słaby odruch ssania, hipotonia, bradykardia wystąpiły w 36 godzinie życia. Badania laboratoryjne wykazały nieprawidłowy poziom glukozy we krwi, nieprawidłową gazometrię, zaburzona równowagę kwasowo-zasadową. EKG wykazało bradykardię zatokową z sporadycznie pomijanymi uderzeniami i naprzemienny częstoskurcz komorowy. Leczenie obejmowało płyny dożylnie, glukozę, wodorowęglan i antybiotyki ze stopniową poprawą wyników klinicznych. W wieku czterech miesięcy została hospitalizowana w związku z zakażeniem górnych dróg oddechowych. Zaobserwowano niepowodzenie w rozwoju, wymioty, letarg i powiększenie wątroby. Wykazano kwasicę metaboliczną, hipoglikemię i hiperamonemię przy przyjęciu i zastosowano płyny dożylnie, glukozę i wodorowęglan. Analiza kwasów organicznych w moczu ujawniła nieprawidłowości charakterystyczne dla kwasicy glutarowej typu II. Wdrożono dietę niskobiałkową (1,5 g/kg/dzień) i suplementację ryboflawiną (100 mg doustnie, dwa razy dziennie). Przez pierwszy rok życia wykazywała prawidłowy rozwój motoryczny i społeczny. Natomiast wzrost, waga i obwód głowy były proporcjonalnie mniejsze niż trzeci percentyl. Od piętnastego miesiąca życia wystąpiło kilka epizodów wymiotów i biegunki z następującym letargiem, hiperamonemią i kwasicą metaboliczną, które były rozwiązane w ciągu 24 do 48 godzin poprzez podanie dożylnie glukozy i wodorowęglanu. W wieku 30 miesięcy po takim zaostrzeniu zapadła w śpiączkę. Wątroba była 7 cm poniżej marginesu kostnego. Wykazała wyraźną hipotonię, wyolbrzymione odruchy głębokie ścięgna. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obejmowały glukozę we krwi 1,3 mmola / l, amoniak w osoczu 150 mol / l (normalny 12-35 mol / l), pH krwi 7,15, wodorowęglan surowicy 5,2 mmol / l, mocznik 7,4 mmol / l, AST 416-2000 IU / L i ALT 239-600 IU / L. Ponownie odpowiedziała dożylnie podane płyny, glukozę i wodorowęglan, jednak nie nastąpiła całkowita poprawa. Utrzymywały się hipotonia i wyraźna ataksja, enzymy wątrobowe pozostały podwyższone. Dopiero na tym etapie wystąpił wtórny niedobór karnityny. Mierzono stężenie wolnej karnityny w osoczu i stwierdzono, że jest niewykrywalna. Rozpoczęto doustną suplementację L-karnityną w dawce 100 mg/kg/dzień. Po czterech tygodniach leczenia karnityną, nieprawidłowe objawy neurologiczne zniknęły. Funkcje wątroby i wielkość wątroby powróciły do normy.

Fontaine 1996 przedstawia przypadek pacjenta z łagodną postacią niedoboru wielu dehydrogenaz. Pacjent pozostawał bezobjawowy do 22 miesiąca życia, kiedy to nastąpił udar mózgu z porażeniem połowicznym i objawami piramidowymi, ataksją. Zaobserwowano dekompensację metaboliczną, padaczkę i opóźnienie psychomotoryczne. Padaczkę leczono walproinianem sodu (20 mg / kg na dobę), a następnie difenylhydantoina (6 mg / kg dziennie) i klonazepam (0,1 mg / kg na dobę). Odporność na leczenie przeciwdrgawkowe doprowadziła do hospitalizacji w wieku 3 lat. Ostra dekompensacja metaboliczna wystąpiła, gdy pacjent miał 5 lat. Objawiała się z sennością i ataksją. Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych obejmowały ciężką hipoglikemię i kwasicę metaboliczną. Całkowite wyleczenie zostało szybko zapewnione dzięki połączeniu dożylnego 30% roztworu glukozy i 1 mg

glukagonu. Badania metaboliczne doprowadziły do rozpoznania łagodnego niedoboru wielu dehydrogenazy acylo-CoA. Suplementacja przez 2 lata zarówno L-karnityną jak i ryboflawiną spowodowało, w wieku 9 lat, poprawę zachowania i ogólnego statusu pacjenta. Badanie neuro-rozwojowe dostarcza dowodów dla uzyskania wzmocnionej równowagi z udanymi próbami poruszania się na rowerze i wrotkach. Jednak opóźnienie w niektórych obszarach nadal pozostaje, zwłaszcza jeśli chodzi o zdolności językowe, choć dziecko zaczyna formułować zdania.

Creanza 2017 opisuje postępowanie medyczne i żywieniowe u 19-letniej ciężarnej kobiety, u której zdiagnozowano MADD w wieku 3 lat, w związku z wystąpieniem letargu i osłabieniem związanym z anoreksją. Analizy biochemiczne wykazały niezwykle przyrosty transaminaz, dehydrogenazy mlekowej i kinazy kreatynowej. Analiza chromatograficzna kwasów organicznych w moczu wykazały typową kwasowość dikarboksyłową. Profil acylokarnityn surowicy ujawnił podwyższony poziom acylokarnityn C6-C14. Diagnozę potwierdzono analizą molekularną. Od diagnozy pacjentka była pod kontrolą szpitala. Była leczona dietą o ograniczonej zawartości tłuszczu i białka i suplementowana ryboflawiną, pirydoksyną i karnityną. Przez lata pacjentka wymagała sporadycznych hospitalizacji z powodu dekompensacji metabolicznych, które ustępowały po dożylnym wlewie dekstrozy i nawodnieniu. W wieku 18 lat pacjentka była hospitalizowana z powodu ciężkiego epizodu rhabdomyolizy (poziom kinazy kreatynowej w surowicy: 69960UI / L), które ustąpiło po dożylnym wlewie roztworu dekstrozy, nawodnieniu i zwiększeniu doustnej suplementacji L-karnityną (100 mg / kg / dzień). W 8 tygodniu ciąży pacjentka była w dobrym stanie klinicznym. Zalecono dietę normokaloryczną (1700 kcal), umiarkowane ograniczenie zawartości tłuszczu i białka i odpowiednie spożycie węglowodanów (> 50% wszystkich kalorii). W drugim i trzecim trymestrze ciąży dodano suplementację białek w celu spełnienia zwiększonego zapotrzebowania na białko. Dawkowanie ryboflawiny, pirydoksyny i L-karnityny utrzymywano na stałym poziomie. Z początkiem trzeciego trymestru zwiększono dawkę L-karnityny do 4000 mg / dzień z powodu narastającego zmęczenia. W 22 i 36 tygodniu ciąży analizowano profil acylokarnityny i aminokwasów. Profil acylokarnityn we krwi ujawnił podwyższone poziomy acylokarnityn C6-C14, który pozostawał zasadniczo stabilny podczas ciąży. Analiza aminokwasów pokazywała poziomy aminokwasów w obrębie lub nieco poniżej zakresu normy. Okresowe monitorowanie glikemii wykazało poziom glukozy w normalnym zakresie i bez wartości poniżej 70 mg / dL przez cały okres ciąży. Badanie ultrasonograficzne wykazało prawidłowy wzrost płodu. Podczas porodu i w bezpośrednim okresie pooperacyjnym pacjentka otrzymała dożylnie karnitynę (3000 mg / dobę) i roztwór izotoniczny. U dziecka nie stwierdzono żadnych komplikacji. Dziecko było karmione piersią 2 miesiące, podczas których pacjentka kontynuowała leczenie / terapię żywieniową stosowaną podczas ciąży. Po zakończeniu karmienia pacjentka powróciła do ograniczeń dietetycznych związanych z białkiem, L-karnityna została zredukowana do dawek sprzed ciąży, kontynuując ryboflawinę i pirydoksynę.

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

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

Donis 2015 opisał przypadek 35-letniego mężczyzny, prezentującego postępującą miopatię, przewlekły ból kończyn dolnych i utratę masy ciała. Podczas ostrego epizodu pojawiła się hipoglikemia, rhabdomyoliza i niewydolność oddechowa. Analiza kwasów organicznych w moczu wykazała kwas

metylobursztynowy, natomiast profil acylokarnityn był zbieżny z MADD. Analizy molekularne zidentyfikowały dwie mutacje ETFDH (p.P27S / P534L). Zastosowano L-karnitynę (3 g / dzień), ryboflawinę (150 mg / dzień), dietę niskotłuszczową i wysokokaloryczną. Pacjent zaczął odzyskiwać prawidłową siłę mięśni. Nie powtarzały się epizody dekompenacyjne.

Pietrini 2014 przedstawia przypadek 69-letniego mężczyzny skarżącego się na postępujące osłabienie mięśniowe kończyn, związane z bólem mięśni i podwyższonym poziomem kinazy kreatynowej (1751 U / L). Wyniki histologiczne i biochemiczne silnie sugerowały deficyt utleniania kwasów tłuszczowych. Biopsja mięśni wykazała miopatię i spichrzanie lipidów. Analiza kwasu moczowego wykazała wyraźny wzrost wydalania kwasów 2-hydroksyglutarowego i etylomalonowego, a profil acylokarnityn wykazał znaczny wzrost estrów karnitynowy o długim i średnim łańcuchu. Doustna suplementacja L-karnityną i ryboflawiną znacznie poprawiła obraz kliniczny. Dobre wyniki leczenia daje jednoczesna suplementacja ryboflawiny i L-karnityny u pacjentów z postacią odpowiadającą na ryboflawinę (ang. riboflavin response MADD, RR-MADD).

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

Ishii 2012 przedstawia przypadek dziewczynki w wieku 13 lat i 4 miesięcy, która była hospitalizowana z powodu ogólnego zmęczenia i depresji. Szybkie męczenie towarzyszyło jej od czasu przedszkola. Pięć miesięcy przed przyjęciem doświadczyła sporadycznych nudności, wymiotów i anoreksji. Została zbadana w lokalnym szpitalu i podejrzewano depresję. Podawano selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, ale okazały się nieskuteczne. Miesiąc później doświadczyła trudności ze wstawaniem, wchodzeniem po schodach i podnoszeniem szyi w pozycji leżącej; jej poziom zmęczenia wzrósł. Trzy miesiące wcześniej przestała chodzić do szkoły z powodu nudności i miała trudności z chodzeniem na długie dystanse. W badaniu neurologicznym obserwowano łagodne proksymalne osłabienie mięśni i uogólnioną hipotonię mięśni. Wyniki badań biochemicznych wykazały nieznacznie podwyższony poziom kinazy kreatynowej w surowicy (250 IU / L; normalny <163). Poziomy karnityny w surowicy były obniżone: całkowita karnityna, 35,5  $\mu\text{mol} / \text{l}$  (normalny zakres 45–91  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ) i wolna karnityna, 18,1  $\mu\text{mol} / \text{l}$  (normalny zakres 36–74  $\mu\text{mol} / \text{l}$ ). Analiza kwasów organicznych metodą chromatografii gazowej /tandemowej spektrometrii mas (GS-MS/MS) wykazały wzrost glutaranu, 2OH-glutaranu, etylo-malonianu, izobutyloglicyny, izowaleryglicyny i heksanoiloglicyny w moczu i niewielki wzrost glutarylokarnityny w surowicy. Podejrzewając MADD, zsekwencjonowano ETFA, ETFB, i geny ETFDH. Rozpoczęto dietę wysokokaloryczną i o obniżonej zawartości tłuszczu wraz z doustną suplementacją ryboflawiny (100 mg / dzień) i L-karnityną (50 mg / kg / dzień). W ciągu 1 miesiąca, objawy kliniczne pacjenta znacznie się poprawiły (słabość mięśni całkowicie zniknęła). Nie zaobserwowano nawracających epizodów ogólnego zmęczenia, nudności, stanów depresyjnych lub osłabienia mięśni przez ponad 2 lata.

Izumi 2011 opisuje przypadek 56-letniego mężczyzny, u którego zmęczenie i słabość mięśni szyi i kończyn dolnych występowały od 46 roku życia. Pierwsze badanie fizykalne ujawniło łagodne osłabienie mięśni szyi, tułowia i kończyn. Tomografia komputerowa wykazała uderzającą atrofię mięśni uda. Kinaza kreatynowa, mleczany i pirogronian w surowicy były podwyższone odpowiednio do 517 IU / L, 16,9 mg / dL, 44,0 mg / dL. W wieku 48 lat po raz pierwszy doświadczył rhabdomyolizy po epizodzie ostrej niewydolności nerek i kwasicy mleczanowej po zapaleniu żołądka i jelit. Takie epizody wystąpiły 5 razy podczas następnych 7 lat i zwykle były wywoływane przez ćwiczenia fizyczne, post, nieregularną dietę lub infekcję. Jednak czynność nerek, kwasica metaboliczna i poziom kinazy kreatynowej w surowicy był znormalizowany po krótkotrwałej dializie. Od 55 roku życia obserwowano utrzymujący się wysoki poziom kinazy kreatynowej (powyżej 500 IU / L) wraz z osłabieniem mięśni szyi i kończyn. W wieku 56



lat pacjent był hospitalizowany z powodu trudności w oddychaniu i ciężkiego osłabienia mięśni po poście przez cały dzień. Przy przyjęciu pacjent ujawnił, że trudności w ciężkich ćwiczeniach aerobowych trwają od okresu dojrzewania. Badanie neurologiczne wykazało dyzartrię, słabość i ból mięśni. Rutynowe analizy biochemiczne wykazały znaczne przyrosty kinazy kreatynowej, które wzrosły z 907 IU / L do maksimum 5,955 IU / L jeden dzień po przyjęciu, mioglobina przy 4138 ng / ml i aldoraza przy 8,6 IU / L z towarzyszącą kwasową mleczanową, hipoglikemią i zaburzeniami czynności nerek. Powyższe nieprawidłowości zostały zniwelowane po krótkotrwałej dializie. Dodatkowe analizy biochemiczne wykazały zmniejszony poziom wolnej karnityny w surowicy (16,0  $\mu\text{mol}$  / L, norma: 36-74) i podwyższony poziom acyloowanej karnityny (59,2  $\mu\text{mol}$  / L, norma: 6-23), który był zgodny z MADD. Zwiększony poziom glutaranu i 2-OH-glutaranu w wykazany analizą kwasów organicznych w moczu również potwierdził diagnozę. Przeprowadzono analizę genetyczną i zidentyfikowano heterozygotyczne mutacje genów ETFDH. Po ostatecznej diagnozie MADD rozpoczęto terapię ryboflawiną (100 mg / dzień) i L-karnityną (50 mg / kg / dobę) wraz z dietą niskotłuszczową (tłuszcz: 670 mg / kg / dzień, całkowita ilość kalorii: 26 kcal / kg / dzień). Jego osłabienie mięśni i zmęczenie stopniowo poprawiało się w ciągu 3 tygodni z jednoczesną normalizacją acylokarnityny w surowicy i kwasów organicznych w moczu. Po rozpoczęciu suplementacji pacjent wrócił do normalnej codziennej aktywności. Jego poziom kinazy kreatynowej w surowicy pozostawał w normalnym zakresie i nie wystąpił nawrót rhabdomyolizy przez 6 miesięcy.

Liang 2004 opisuje przypadek 22-letniej kobiety, która doświadczyła nietolerancji wysiłku podczas biegania i wchodzenia po schodach od wczesnego dzieciństwa. Od 11 roku życia przeżyła sześć epizodów nawracającego zapalenia trzustki. Zaobserwowano podwyższony poziom amylazy i lipazy w surowicy podczas każdego ataku. Zarówno USG jamy brzusznej, jak i tomografia wskazała na powiększenie trzustki. Po każdym epizodzie zapalenia trzustki następowało całkowite wyzdrowienie i powrót do normalnej kondycji. Z wyjątkiem nawracającego zapalenia trzustki i nietolerancji wysiłku, rozwój psychomotoryczny był prawidłowy do sierpnia 2000 r, kiedy zaczęła doświadczać utraty masy ciała, postępującego ogólnego osłabienia mięśni, dysfagii, bóli mięśni i wysiłkowego przyspieszenia oddechu. Była hospitalizowana z zaleceniem dalszych obserwacji w lutym 2001 r. Badanie neurologiczne ujawniło uogólnione osłabienie mięśni z trudnością poruszania się, przełykania i kontrolowania głowy. Arefleksja występowała w czterech kończynach. Badania biochemiczne wykazały, że poziom kinazy kreatynowej w surowicy wynosił 589 IU / L (norma 269), poziom aminotransferazy asparaginianowej 425 IU / L (norma 35) i poziom aminotransferazy alaninowej 300 IU / L (norma 35). Poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego wynosił 4457 IU / l (norma 150-450), a cukier na czczo 91 mg / dL. Nie było widocznej kwasicy metabolicznej ani ketonurii. Elektromiografia wykazała zmiany miopatyczne. Po kolejnym ostrym epizodzie uogólnionego osłabienia mięśni i niewydolności oddechowej obserwowano powiększenie wątroby. Badania biochemiczne wykazały poziom aminotransferazy asparaginianowej 1055 IU / L, aminotransferazy alaninową 922 IU / L, kinazę kreatynową 1509 IU / L, dehydrogenazę kwasu mlekowego 4157 IU / L i mleczały 2,2 mmol / dL (norma 2,0). Cukier na czczo wynosił 107 mg / dl. pH krwi wynosiło 7,487 i poziom wodorowęglanu wynosił 23,9 mEq / l. Nie wykryto ani ciał ketonowych ani hiperamonemii. Analiza kwasów organicznych w moczu podczas ostrego epizodu wykazała podwyższony poziom 2-hydroksyglutarynu, kwasu pirogronowego. Kwasy dikarboksyłowe w surowicy były również nieprawidłowo wysokie. Te wyniki laboratoryjne były zgodne z GA II. Poziom wolnej karnityny u pacjenta wynosił 1,98 mg / l (normalnie 4,3÷8,5); całkowity poziom karnityny wynosił 8,97 mg / L (normalnie 6,3÷11,6). W kwietniu 2001 r. wdrożono doustną suplementację ryboflawiną (120 mg / dobę) i L-karnityną (1 g / dzień), dietę niskotłuszczową, niskobiałkową i wysokowęglowodanową. Otrzymując leczenie, stan pacjenta poprawił się. Po 10 miesiącach jej masa ciała wzrosła 35 kg do 41 kg, a poziom karnityny powrócił do normalnych zakresów. 2,5 roku później nieprawidłowe wzrosty kwasu 2-hydroksyglutarynowego nadal pojawiały się w moczu, nie występowały natomiast epizody zapalenia trzustki i uogólnione osłabienie mięśni. Poziomy kinazy kreatynowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginowej pozostawały w prawidłowych granicach. Pacjentka obecnie otrzymuje ryboflawinę i L-karnitynę, a jej stan jest monitorowany, codzienna aktywność jest normalna.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W większości odnalezionych publikacji nie raportowano działań niepożądanych związanych z leczeniem L-karnityną. W badaniach, w których przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania L-karnityny główne negatywne skutki związane z leczeniem to wystąpienie hiperglicynemii (Berry 1988), u niektórych pacjentów zaobserwowano zaburzenia czynności wątroby (Hoffmann 1996). Ponadto

głównie wskazywano na przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe oraz przykry zapach ciała (Rasmussen 2014, Thomsen 2014).

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

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ulotki, dopuszczonego do obrotu przez FDA, produktu Carnitor (zawierającego lewokarnitynę)

Na stronie FDA<sup>6</sup> odnaleziono ulotkę produktu Carnitor (lewokarnityna). Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania przedstawiono poniżej.

Reakcje żołądkowo-jelitowe: podczas długotrwałego podawania doustnego L-lub D, L-karnityny zgłaszano różne łagodne dolegliwości żołądkowo-jelitowe; obejmują one przemijające nudności i wymioty, skurcze brzucha i biegunkę. Powyższych zdarzeń niepożądanych można uniknąć poprzez powolne spożywanie roztworu lub przez większe rozcieńczenie. Zmniejszenie dawki często zmniejsza lub eliminuje związany z przyjmowaniem preparatu zapach ciała pacjenta lub objawy żołądkowo-jelitowe. Tolerancję należy bardzo dokładnie monitorować w pierwszym tygodniu podawania i po każdym zwiększeniu dawki. Reakcje mięśniowo-szkieletowe: Łagodna miastenia została opisana tylko u pacjentów z mocznicą otrzymujących D, L-karnitynę.

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

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

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

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

Ciąża: badania na rozrodczość przeprowadzono na szczurach i królikach w dawkach do 3,8 razy większych od dawki u ludzi na podstawie powierzchni i nie wykazały dowodów na zaburzenie płodności lub uszkodzenia płodu z powodu przyjmowania produktu Carnitor. Nie ma jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Produkt ten należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to konieczne.

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

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

<sup>6</sup> FDA, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/018948s028,019257s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/018948s028,019257s014lbl.pdf)

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Głównego Inspektora Sanitarnego (GIS),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, GIS, EMA i WHO

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

Ze względu na przerwę techniczną trwającą do 04.02.2020 r. przeszukanie rejestru GIS [<https://rejestrzp.gis.gov.pl/>] nie było możliwe.

##### VigiAccess

Zgodnie z informacjami Wnioskodawcy na stronie internetowej międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, które odnotowano w trakcie stosowania preparatu preparatu Levocarnitine obejmujące ilość zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych latach 1988-2019. Działania niepożądane zestawiono z podziałem na kategorie zgodne z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

**Tabela 25. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [vigiaccess.org]: lewokarnityna**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Liczba pacjentów
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	15
Zaburzenia serca	157
Wrodzone, rodzinne i genetyczne zaburzenia	4
Zaburzenia ucha i błędn ka	9
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Zaburzenia oka	21
Zaburzenia żołądka i jelit	257
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	381
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25
Zaburzenia układu immunologicznego	44
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	31
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	44
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	66
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	45
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Zaburzenia układu nerwowego	243
Zaburzenia psychiczne	66
Zaburzenia pracy nerek i dróg moczowych	20
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	100
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	213
Procedury chirurgiczne i medyczne	10
Zaburzenia naczyniowe	55

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/>

### 4.3. Komentarz Agencji

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

#### Skuteczność

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

#### *3-metylokrotonylo-glicynuria (MCG)*

W leczeniu pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną. Uzyskane dane wskazują niejednoznacznie na skuteczność L-karnityny w normalizacji poziomu karnityny we krwi i w moczu. W niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu (Lehnert 1996, Rutledge 1995).

#### *Acyduria glutarowa typu I (GA I)*

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

#### *Acyduria izowalerianowa (IVA)*

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

#### *Acyduria metylomalonowa (MMA)*

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

#### *Acyduria propionowa (PA)*

Analizę efektywności klinicznej L-karnityny w populacji pacjentów z kwasica propionową oparto o opis przypadku noworodka z obustronną nefromegalią i zmianami hiperchogennymi w nerkach, Badanie ultrasonograficzne przeprowadzone w 8. miesiącu życia wykazało regresję zaburzeń czynności nerek. Jednakże w związku z małą próbą kliniczną, ciężko wnioskować, czy analogiczne efekty otrzymano by w całej populacji chorych.

#### *Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD)*

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

#### *Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCADD)*

Odpowiedź pacjentów z niedoborem dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych przejawiała się w poprawie siły mięśniowej (Fatehi 2018,) wielkości i funkcji wątroby,

obniżenie poziomu kinazy kreatynowej (Doi 2000), ustąpienie epizodów kwasicy metabolicznej wraz z prawidłowym wzrostem i rozwojem (Touma 2001). Istnieją również doniesienia o braku skuteczności L-karnityny w tej populacji (Smelt 1998, Watanabe 2018), gdzie nie uzyskano poprawy klinicznej po wdrożeniu L-karnityny lub wręcz uzyskano ją po zaprzestaniu podawania L-karnityny.

#### *Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP)*

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

#### *Deficyt translokazy karnityny (CACT)*

W odnalezionych publikacjach dotyczących suplementacji L-karnityną w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny zastosowanie diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i karnitynę było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło wynik badania profilu acylokarnityn.

#### *Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)*

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

#### *Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD)*

Suplementacja L-karnityną w populacji chorych z niedoborem dehydrogenazy acylo Co-A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych pomaga chronić organizm pacjenta przed uszkodzeniami oksydacyjnymi (Derks 2014). Autorzy publikacji zalecają przeprowadzenie dalszych badań, które określą znaczenie kliniczne stresu oksydacyjnego. Tolerancję wysiłku u pacjentów z niedoborem MCAD można poprawić krótkoterminowo poprzez suplementację L-karnityną (Lee 2005, Heidekoper 2006); jednak nie można wykluczyć, że pacjenci MCADD mogą także odnieść korzyści z suplementacji L-karnityną podczas ćwiczeń o umiarkowanej intensywności trwających dłużej niż 2 godziny (Heidekoper 2006). W analizowanym przypadku pojedynczego pacjenta (Treem 1989) terapia L-karnityną nie zapobiegła letargowi, wymiotom, hipoglikemii i nagromadzeniu wolnych kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na głodówkę, pomimo normalizacji poziomu karnityny w osoczu i wyraźnego wzrostu wydalania estrów karnityny z moczem.

#### *Pierwotny deficyt karnityny (CUD)*

Suplementacja L-karnityną u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny wskazuje na skuteczność w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu. Pozwala całkowicie wyeliminować objawy (kardiomiopatię, hepatopatię) i zapobiegać powikłaniom sercowym, ale także zwiększa zdolność utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych podczas wysiłku fizycznego i w innych sytuacjach z potrzebą zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych, takich jak wysiłek umysłowy, stres, zimno, dreszcze, gorączka i post.

#### *Uogólniony deficyt odwodorowania (MADD)*

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

## Podsumowanie

Większość badań wskazywała na pozytywne efekty zastosowanego postępowania terapeutycznego, obejmującego suplementację L-karnityną we wpływie na normalizację poziomu karnityny we krwi, zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów z organizmu i poprawę stanu klinicznego pacjentów.

**Tabela 26. Podsumowanie ilości badań i opisów przypadków włączonych do głównej analizy wnioskodawcy**

Wskazanie	Badanie	Serie przypadków	Opisy pojedynczych przypadków
MCG	Thomsen 2014	–	Kaushal 2010, Lehnert 1996, Rutledge 1995
GA I	Kölker 2006, Heringer 2010, Guerreiro 2018	Kyllerman 1994, Wang 2013, Strauss 2011, Bijarnia 2008, Kyllermann 2004, Naughten 2004, Hoffmann 1991	–
IVA	–	Berry 1998	Chinen 2017
MMA	Wang 2018	–	–
PA	–	–	Bernheim 2017
LCHADD	–	–	Korenke 2003
VLCADD	–	Alsayed 2016, Mohamed 2010, Watanabe 2018	Fatehi 2018, Doi 2000, Touma 2001, Smelt 1998, Costa 1998
MTP	–	–	Miyajima 1999, Park 2009
CACT	–	Vitoria 2014	Iacobazzi 2004
CPT2	–	–	Elpeleg 1993, Fontaine 1998, Hori 2010
MCADD	Derks 2014, Huidekoper 2006, Lee 2005, Madsen 2013	–	Treem 1989
CUD	Madsen 2018	Rasmussen 2014, Sarafoglou 2010, Vielhaber 2004	Agnetti 2013, Hou 2002, Yilmaz 2015, Yoon 2012
MADD	–	Macchione 2018, Angelini 2014	Rosa 2012, Mandel 1988, Fontaine 1996, Creanza 2017, Ayala 2018, Yamaguchi 1991, Donis 2015, Pietrini 2014, Zhuo 2015, Ishii 2012, Izumi 2011, Liang 2004
<b>Razem</b>	<b>10 badań</b>	<b>17 serii przypadków</b>	<b>34 opisów przypadków</b>

**Tabela 27. Podsumowanie wyników analizy skuteczności**

Populacja pacjentów	Skuteczność
3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC)	wyniki niejednoznaczne
acyduria glutarowa I (GA I)	wyniki niejednoznaczne
acyduria izowalerianowa (IVA)	wyniki niejednoznaczne
acyduria metylomalonowa (MMA)	wyniki na korzyść interwencji
acyduria propionowa (PA)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kw. tłuszczowych (MCADD)	wyniki niejednoznaczne
deficyt dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kw. tłuszczowych (LCHAD)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kw. tłuszczowych (VLCADD)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP)	wyniki niejednoznaczne
deficyt translokazy karnityny (CACT)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)	wyniki niejednoznaczne
pierwotny deficyt karnityny (CUD)	wyniki na korzyść interwencji
uogólniony deficyt odwodorowania (MADD)	wyniki na korzyść interwencji

## Bezpieczeństwo

W większości odnalezionych publikacji nie raportowano działań niepożądanych związanych z leczeniem L-karnityną. W badaniach, w których przedstawiono informacje o bezpieczeństwie stosowania L-karnityny główne negatywne skutki związane z leczeniem to wystąpienie hiperglicemii (Berry 1988), u niektórych pacjentów zaobserwowano zaburzenia czynności wątroby (Hoffmann 1996).

Ponadto głównie wskazywano na przyrost masy ciała i dolegliwości jelitowe oraz przykry zapach ciała (Rasmussen 2014, Thomsen 2014).

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

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPL i EMA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny. Na platformie VigiAccess opublikowano dane na temat zdarzeń niepożądanych związanych z zażywaniem lewokarnityny. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia żołądka i jelit.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności ekonomicznej refundacji L-karnityny w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu jej sprowadzaniem w ramach importu docelowego.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

L-karnityna refundowana w ramach programu lekowego vs L-karnityna sprowadzana w ramach importu docelowego.

##### Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto roczny (12-miesięczny) horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest odpowiedni, by możliwa była ocena różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora (L-karnityna refundowana w ramach programu lekowego vs L-Carnitine Crystalline sprowadzana w ramach importu docelowego).

##### Dyskontowanie

W analizie nie przeprowadzono dyskontowania, gdyż horyzont czasowy nie przekroczył okresu jednego roku.

##### Model

Wnioskodawca przedstawił prosty arkusz kalkulacyjny stworzony z użyciem programu Microsoft Office Excel 2013.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka populacji

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci, kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego dla L-karnityny. Populacja docelowa obejmuje zatem następujące schorzenia wymagające dodatkowej podaży L-karnityny: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC; acyduria glutarowa I – GA I; acyduria izowalerianowa – IVA; acyduria metylomalonowa – MMA; acyduria propionowa – PA; deficyt 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 - MADD.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszt L-karnityny według wnioskowanych warunków refundacji w ramach programu lekowego;
- koszt L-karnityny w ramach importu docelowego;
- koszt monitorowania chorego stosującego L-karnitynę sprowadzaną w ramach importu docelowego;
- koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz monitorowania jego skuteczności;
- koszty diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie nie uwzględniono kosztów podania. W związku z brakiem danych, u jakiego odsetka chorych podanie lub wydanie L-karnityny ma miejsce w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej odstąpiono od uwzględnienia kosztów podania.

### Zużycie L-karnityny

Zgodnie z praktyką kliniczną oraz wnioskowanym programem lekowym L-karnitynę podaje się w następujących dawkach: MCC, GA I, IVA, MMA, PA, CUD: od 0 do 200 mg/kg m.c./doba; LC-FAOD: od 0 do 30 mg/kg m.c./doba; MCAD, MADD: od 0 do 100 mg/kg m.c./doba.

Wnioskodawca obliczenia oparł na danych Ministerstwa Zdrowia dotyczących importu docelowego [dane z raportu AOTMiT OT.4311.18.2018]. W przypadku wskazań klinicznych nie objętych danymi Ministerstwa Zdrowia, przyjęto średnie zużycie w oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dla innych wskazań oraz w oparciu o stosunek zalecanych dawek (maksymalne dawkowania w danym wskazaniu / maksymalne dawkowanie we wskazaniu, którego dotyczy szacowanie).

**Tabela 28. Oszacowanie rocznego zużycia L-karnityny w przeliczeniu na jednego pacjenta**

Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach*	Liczba sprowadzonych opakowań*	Liczba opakowań / pacjent / rok
MCC	6	39	2,9 <sup>2</sup>
GA I	13	241	8,2 <sup>2</sup>
IVA	8	106	5,9 <sup>2</sup>
MMA	10	114	5,1 <sup>2</sup>
PA	9	210	10,4 <sup>2</sup>
LC-FAOD	Brak danych	Brak danych	1,0 <sup>3</sup>
MCADD	1	3	3,0 <sup>2</sup>
CUD	Brak danych	Brak danych	6,5 <sup>4</sup>
MADD	Brak danych	Brak danych	3,2 <sup>5</sup>

\* - w oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące importu docelowego; dane za okres styczeń 2016 – marzec 2018 (łącznie 27 miesięcy).

<sup>2</sup> Obliczone jako: (liczba sprowadzonych opakowań) / (liczba unikatowych numerów PESEL) / (27 miesięcy / 12 miesięcy). Dla MCAD przyjęto, że dane MZ dotyczą jednego roku kalendarzowego. <sup>3</sup> Średnia arytmetyczna z liczby opakowań / pacjent / rok we wskazaniach MCC, GA I, IVA, MMA oraz PA przemnożona przez iloraz (30 mg /200 mg). <sup>4</sup> Średnia arytmetyczna z liczby opakowań / pacjent / rok we wskazaniach MCC, GA I, IVA, MMA oraz PA. <sup>5</sup> Średnia arytmetyczna z liczby opakowań / pacjent / rok we wskazaniach MCC, GA I, IVA, MMA oraz PA przemnożona przez iloraz (100 mg /200 mg).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów wejściowych uwzględnionych w niniejszej analizie.

**Tabela 29. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu wnioskodawcy**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Analiza wrażliwości		Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
		Minimum	Maksimum	
Wnioskowana cena hurtowa L-karnityny				
L-karnityny w ramach importu docelowego	NFZ: 4 480,30 PLN pacjent: 3,20 PLN	nie modyfikowano		W oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia przekazane do AOTMiT.

Koszt kwalifikacji do programu lekowego i weryfikacji przebiegu leczenia w programie	338 PLN	nie modyfikowano		W oparciu o wnioskowany program lekowy i taryfikator opłat NFZ.
Koszty jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego	1 139,59 PLN / rok	nie modyfikowano		W oparciu o wnioskowany program lekowy i taryfikator opłat NFZ.
Koszty jednostkowe monitorowania chorego stosującego L-karnitynę refundowaną w ramach importu docelowego	1 139,59 PLN / rok	nie modyfikowano		Przyjęto koszt, jak dla leczenia w ramach programu lekowego.
Zużycie L-karnityny	Patrz tabela 28	-20%	+20%	W oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące sprowadzonej liczby opakowań w przeliczeniu na jednego chorego. W analizie wrażliwości: założenia własne wnioskodawcy w celu przetestowania wpływu parametru na wyniki analizy.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Wyniki przedstawiają wartości oszacowane dla rocznego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta. Wyniki są rezultatem obliczeń wnioskodawcy.

**Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej dla porównania L-karnityny w ramach programu lekowego vs L-karnityna w ramach importu docelowego: analiza podstawowa**

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)		
	L-karnityna w imporcie docelowym [PLN]	L-karnityna w programie lekowym [PLN]	Różnica [PLN]	L-karnityna w imporcie docelowym [PLN]	L-karnityna w programie lekowym [PLN]	Różnica [PLN]
<b>Koszt całkowity</b>	<b>22 252,30</b>			<b>22 267,38</b>		
w tym:						
koszt kwalifikacji	0,00			0,00		
koszt L-karnityny	21 112,71			21 127,79		
koszt monitorowania	1 139,59			1 139,59		

Roczny koszt refundacji samej L-karnityny oszacowano na [redacted] oraz 21,1 tys. PLN w ramach importu docelowego. Roczny całkowity koszt stosowania L-karnityny [redacted] w ramach importu docelowego roczny koszt kształtuje się na poziomie 22,3 tys. PLN. Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego zmniejszy roczne wydatki na leczenie jednego pacjenta [redacted]. Wyniki z obu przedstawionych perspektyw są praktycznie tożsame.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3** ustawy o refundacji, ponieważ brak jest refundowanego komparatora.

Cena maksymalna, przy której koszt stosowania L-karnityny w ramach programu lekowego równy jest kosztowi stosowania L-karnityny w ramach importu docelowego wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED].

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż wprowadzenie programu lekowego dla L-karnityny spowoduje zmniejszanie wydatków płatnika publicznego na jednego pacjenta, zgodnie z wynikami analizy podstawowej - [REDACTED]:

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Tabela 31. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ)			Perspektywa wspólna (NFZ+pacjent)		
	L-karnityna w imporcie docelowym	L-karnityna w programie lekowym	Różnica	L-karnityna w imporcie docelowym	L-karnityna w programie lekowym	Różnica
<b>Liczba opakowań / pacjent / zwiększona o 20% w stosunku do analizy podstawowej</b>						
Koszt całkowity [PLN]	26 474,84	[REDACTED]	[REDACTED]	26 492,94	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym:			w tym:			
Cena maksymalna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Liczba opakowań / pacjent / zmniejszona o 20% w stosunku do analizy podstawowej</b>						
Koszt całkowity [PLN]	18 029,76	[REDACTED]	[REDACTED]	18 041,82	[REDACTED]	[REDACTED]
w tym:			w tym:			
Cena maksymalna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Analiza odnosi się do porównania dwóch sposobów finansowania L-karnityny: wnioskowany program lekowy vs import docelowy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca porównywał technologie o identycznej skuteczności (L-karnityna refundowana w ramach programu lekowego vs L-karnityna sprowadzona w ramach importu docelowego), wobec powyższego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	nd	Analiza porównuje stosowanie L-karnityny w ramach odmiennych sposobów finansowania.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął roczny (12-miesięczny) horyzont czasowy. Uznano, iż powyższy horyzont jest odpowiedni, by możliwa była ocena różnic między kosztami stosowania L-karnityny w ramach programu lekowego w porównaniu do jej stosowania w ramach importu docelowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	W analizie nie przeprowadzono dyskontowania, gdyż horyzont czasowy nie przekroczył okresu jednego roku.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	W związku z przeprowadzeniem analizy minimalizacji kosztów użyteczności stanów zdrowia nie miały zastosowania w niniejszej analizie ekonomicznej.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości badano jedynie wpływ zmian zużycia L-karnityny na wynik ostateczny, dla pozostałych parametrów nie przeprowadzono analizy wrażliwości.

#### **Ograniczenia i założenia analizy ekonomicznej według wnioskodawcy:**

- „Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dawkowanie L-karnityny powinno być ściśle dostosowane do danego pacjenta (maksymalny możliwy zakres dawek wynosi od 0 do 200 mg/kg. m.c. / dobę). Wobec powyższego w analizie wykorzystano dane o liczbie opakowań L-karnityny sprowadzonych w ramach importu docelowego (dane udostępnione przez Ministerstwo Zdrowia na potrzeby opracowań AOTMiT). W przypadku wskazań klinicznych, dla których nie były dostępne rzeczne dane Ministerstwa Zdrowia, przyjęto średnią arytmetyczną z danych Ministerstwa Zdrowia. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące średniej liczby opakowań L-karnityny przypadających na pacjenta – obliczenia wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej (wprowadzenie refundacji L-karnityny w ramach programu lekowego skutkuje zmniejszeniem wydatków płatnika).
- Zgodnie z informacjami pozyskanymi od wnioskodawcy w okresie od czerwca do połowy sierpnia 2019 r., Ministerstwo Zdrowia wydało zgody na refundację leczenia L-karnityną w ramach procedury importu docelowego dla wszystkich pacjentów, dla których zostały wystawione wnioski, w tym również dla tych, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy nie byli objęci refundacją w ramach importu docelowego, ale korzystali z leczenia L-karnityną w ramach świadczeń szpitalnych. W związku z powyższym autorzy niniejszej analizy nie mają dostępu do najbardziej aktualnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych obecnie L-karnityną w ramach importu docelowego, ani do danych NFZ dotyczących wydatków z tym związanych. Ze względu na fakt, że dane dotyczące wydatków NFZ na leczenie L-karnityną w ramach importu docelowego będą dostępne dopiero za kilka tygodni (po rozliczeniach OW NFZ z aptekami realizującymi import), założono, że weryfikacji danych dokona AOTMiT podczas przygotowywania analizy weryfikacyjnej. Ponadto raport AOTMiT z 2018 r. dotyczący leczenia L-karnityną w ramach importu docelowego nie uwzględnił kilku wskazań, które aktualnie są finansowane przez NFZ w ramach importu docelowego [redacted].
- W analizie nie uwzględniono kosztów podania. W związku z brakiem danych, u jakiego odsetka chorych podanie lub wydanie L-karnityny ma miejsce w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej odstępiono od uwzględnienia kosztów podania. Aktualnie, tj. przy stosowaniu L-karnityny w ramach importu docelowego, podanie L-karnityny może odbywać się w ramach hospitalizacji. Natomiast w ramach programu lekowego możliwe będzie wydanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej. Koszty wizyty ambulatoryjnej.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej refundacji L-karnityny w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu z L-karnityną sprowadzaną w ramach importu docelowego. Zatem analiza ocenia zmianę sposobu finansowania L-karnityny, w związku z tym należy uznać, że zastosowana technika analityczna (analiza minimalizacji kosztów, CMA) jest odpowiednia, a uwzględniony komparator (stosowanie L-karnityny w ramach importu docelowego) jest właściwy.

Wnioskodawca przyjął horyzont czasowy na poziomie 12 miesięcy uzasadniając, że jest odpowiedni, by możliwa była ocena różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora. Zdaniem Agencji długość horyzontu czasowego jest wystarczająca i dobrana poprawnie.

W analizie nie uwzględniono kosztów podania, co uzasadniono brakiem niezbędnych danych. Brak uwzględnienia kosztów podania można uznać za ograniczenie niniejszej analizy.

W analizie wrażliwości testowano jedynie założenia związane ze zużyciem L-karnityny, nie testowano natomiast wpływu alternatywnych wartości kosztów włączenia do programu, diagnostyki czy monitorowania skuteczności terapii, co w pewnym stopniu ogranicza wnioskowanie z przedstawionej analizy. Nie należy się jednak spodziewać zmiany wnioskowania w związku ze zmianą tych parametrów.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe uwzględnione w niniejszej analizie można uznać za wiarygodne i aktualne.

Koszt jednostkowy L-karnityny refundowanej w ramach importu docelowego przyjęto w oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia przytoczone w opracowaniach AOTMiT w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego L-Carnitine Crystalline (L-karnityna), zatem można uznać, że dane te są wiarygodne.

Oszacowanie rocznego zużycia L-karnityny w przeliczeniu na jednego pacjenta oparto na danych Ministerstwa Zdrowia dotyczących importu docelowego. W przypadku wskazań klinicznych nie objętych danymi Ministerstwa Zdrowia, przyjęto średnie zużycie w oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dla innych wskazań oraz w oparciu o stosunek zalecanych dawek. Należy jednak zwrócić uwagę, że w związku z niepewnością tych parametrów w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące średniej liczby opakowań L-karnityny przypadających na pacjenta.

W analizie wnioskodawca nie uwzględnił kosztów podania w związku z brakiem danych u jakiego odsetka chorych podanie lub wydanie L-karnityny ma miejsce w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej. Wnioskodawca założył, iż aktualnie, tj. przy stosowaniu L-karnityny w ramach importu docelowego, podanie L-karnityny może odbywać się w ramach hospitalizacji. Założenie zostało oparte na [redacted]. Należy jednak zaznaczyć, iż na etykiecie produkty L-karnityna firmy Nutricia w sekcji „Przygotowanie i sposób użycia” zaznaczono, iż „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”, co sugeruje podanie doustne. Jednakże mając na uwadze, iż jest to koszt nieróżnicujący nie wpływa to na założenia w modelu.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,

W strukturze modelu oraz w uwzględnionych danych wejściowych nie odnaleziono błędów.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej, nie odnaleziono jednak żadnych analiz ekonomicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia, zatem niemożliwe było przeprowadzenia walidacji konwergencji.

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza nie wymaga przeprowadzenia obliczeń własnych.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej refundacji L-karnityny w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu ze sprowadzaniem L-karnityny w ramach importu docelowego

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty L-karnityny, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W analizie nie uwzględniono kosztów podania.

W ramach analizy wrażliwości oceniono jedynie wpływ zużycia L-karnityny na wyniki analizy, nie testowano wpływu pozostałych parametrów.

Roczny koszt refundacji L-karnityny wnioskodawca oszacował [redacted] oraz 21,1 tys. PLN w ramach importu docelowego. Roczny całkowity koszt stosowania L-karnityny [redacted] w ramach importu docelowego roczny koszt kształtuje się na poziomie 22,3 tys. PLN. Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego zmniejszy roczne wydatki na leczenie jednego pacjenta [redacted].

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji L-karnityny w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu z L-karnityną sprowadzaną w ramach importu docelowego.

##### Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

##### Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia). W ramach programu lekowego pacjent otrzymuje leki nieodpłatnie, stąd perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent), obejmująca także koszty z perspektywy pacjenta, nie została uwzględniona (w ramach analizy ekonomicznej wykazano minimalny wpływ uwzględnienia kosztów pacjenta: tj. wzrost oszczędności w skali roku o około 16 PLN/pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia oraz pacjenta dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza istniejącego, zakładającego brak refundacji L-karnityny w ramach programu lekowego; pacjenci leczeni są L-karnityną dostępną w ramach importu docelowego;
- scenariusza nowego, w którym wprowadzony zostanie program lekowy leczenia L-karnityną.

W analizie oszacowano bezwzględną oraz procentową zmianę kosztów płatnika wynikającą z wprowadzenia L-karnityny na listę leków refundowanych. Przez zmianę kosztów należy rozumieć różnicę pomiędzy kosztem od-powiadającym scenariuszowi nowemu i kosztem odpowiadającym scenariuszowi istniejącemu.

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach analizy wrażliwości, w tym wariantów minimalnego i maksymalnego.

##### Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszt L-karnityny według wnioskowanych warunków refundacji w ramach programu lekowego; koszt L-karnityny w ramach importu docelowego; koszt monitorowania chorego stosującego L-karnitynę refundowaną w ramach importu docelowego; koszty kwalifikacji do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacji jego skuteczności; koszty diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie nie uwzględniono kosztów podania. W związku z brakiem danych, u jakiego odsetka chorych podanie lub wydanie L-karnityny ma miejsce w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej odstąpiono od uwzględnienia kosztów podania.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono przyjęte w modelu koszty jednostkowe.

### Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Analizowana technologia jest kwalifikowana do nowej grupy limitowej. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego – leki będą dostępne bezpłatnie dla pacjentów.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci, kwalifikujący się do wnioskowanego programu lekowego dla L-karnityny. Populacja docelowa obejmuje zatem następujące schorzenia wymagające dodatkowej podaży L-karnityny:

- 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCC;
- acyduria glutarowa I – GA I;
- acyduria izowalerianowa – IVA;
- acyduria metylomalonowa – MMA;
- acyduria propionowa – PA;
- deficyt 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 - MADD.

##### Zużycie L-karnityny

Zgodnie z praktyką kliniczną oraz wnioskowanym programem lekowym L-karnitynę podaje się w następujących dawkach:

- MCC, GA I, IVA, , MMA, PA, CUD: od 0 do 200 mg/kg m.c./doba;
- LC-FAOD: od 0 do 30 mg/kg m.c./doba;
- MCAD, MADD: od 0 do 100 mg/kg m.c./doba

Tabela poniżej przedstawia oszacowanie rocznego zużycia L-karnityny w przeliczeniu na jednego pacjenta. Obliczenia oparto na danych Ministerstwa Zdrowia dotyczących importu docelowego. W przypadku wskazań klinicznych nie objętych danymi Ministerstwa Zdrowia, przyjęto średnie zużycie w oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dla innych wskazań oraz w oparciu o stosunek zalecanych dawek (maksymalne dawkowanie w danym wskazaniu / maksymalne dawkowanie we wskazaniu, którego dotyczy szacowanie).

**Tabela 33. Oszacowanie rocznego zużycia L-karnityny w przeliczeniu na jednego pacjenta**

Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach <sup>1</sup>	Liczba sprowadzonych opakowań <sup>1</sup>	Liczba opakowań / pacjent / rok
MCC	6	39	2,9 <sup>2</sup>
GA I	13	241	8,2 <sup>2</sup>



<b>IVA</b>	8	106	5,9 <sup>2</sup>
<b>MMA</b>	10	114	5,1 <sup>2</sup>
<b>PA</b>	9	210	10,4 <sup>2</sup>
<b>LC-FAOD</b>	Brak danych	Brak danych	1,0 <sup>3</sup>
<b>MCADD</b>	1 <sup>6</sup>	3	3,0 <sup>2</sup>
<b>CUD</b>	Brak danych	Brak danych	6,5 <sup>4</sup>
<b>MADD</b>	Brak danych	Brak danych	3,2 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> W oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące importu docelowego; dane za okres styczeń 2016 – marzec 2018 (łącznie 27 miesięcy) [AOTMiT OT.4311.18.2018].

<sup>2</sup> Obliczone jako: (liczba sprowadzonych opakowań) / (liczba unikatowych numerów PESEL) / (27 miesięcy / 12 miesięcy). Dla MCAD przyjęto, że dane MZ dotyczą jednego roku kalendarzowego.

<sup>3</sup> Średnia arytmetyczna z liczby opakowań / pacjent / rok we wskazaniach MCC, GA I, IVA, MMA oraz PA przemnożona przez iloraz (30 mg /200 mg).

<sup>4</sup> Średnia arytmetyczna z liczby opakowań / pacjent / rok we wskazaniach MCC, GA I, IVA, MMA oraz PA.

<sup>5</sup> Średnia arytmetyczna z liczby opakowań / pacjent / rok we wskazaniach MCC, GA I, IVA, MMA oraz PA przemnożona przez iloraz (100 mg /200 mg).

<sup>6</sup>

### Liczba pacjentów

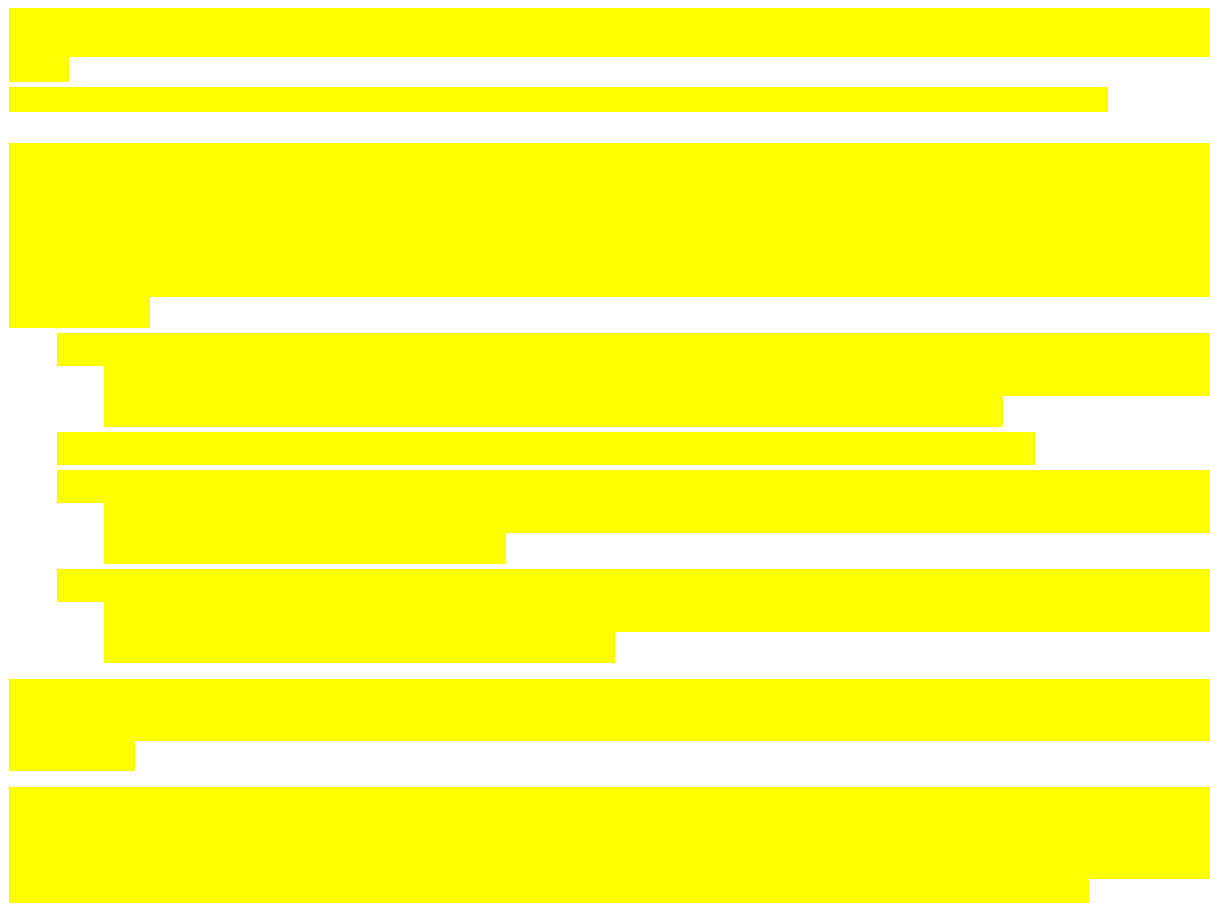
Tabela poniżej przedstawia zgromadzone dane dotyczące oszacowania liczby pacjentów stosujących lub kwalifikujących się potencjalnie do leczenia L-karnityną.

dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby unikalnych numerów PESEL we wnioskach o import docelowy.

**Tabela 34. Liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku o refundację L-karnityny**

Wskazanie	Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o import docelowy	Liczba pacjentów – przyjęta przez wnioskodawcę w wariantach podstawowym	Stosunek: dane o imporcie docelowym / opinie ekspertów
<b>MCC</b>	6 <sup>1</sup>		
<b>GA I</b>	13 <sup>1</sup>		
<b>IVA</b>	8 <sup>1</sup>		
<b>MMA</b>	10 <sup>1</sup>		
<b>PA</b>	9 <sup>1</sup>		
<b>LC-FAOD</b>	CACT: 5 <sup>1</sup> (dla innych wskazań nie podano danych <sup>1</sup> ; VLCAD: L-karnityna nie była objęta importem)		
<b>MCADD</b>	1 <sup>3</sup>		
<b>CUD</b>	Brak danych		
<b>MADD</b>	Brak danych		

<sup>1</sup> W oparciu o dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące importu docelowego; dane za okres styczeń 2016 – marzec 2018 (łącznie 27 miesięcy) [Raport AOTMiT nr OT.4311.18.2018];



## Koszty

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe do analizy wpływu na budżet.

**Tabela 35. Zestawienie parametrów wejściowych do analizy wpływu na budżet**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	
		Minimum	Maksimum
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
L-karnityny w ramach importu docelowego	NFZ: 4 480,30 PLN pacjent: 3,20 PLN	nie modyfikowano	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego i weryfikacji przebiegu leczenia w programie	338 PLN	nie modyfikowano	
Koszty jednostkowe monitorowania w ramach programu lekowego	1 139,59 PLN / rok	nie modyfikowano	
Koszty jednostkowe monitorowania chorego stosującego L- karnitynę refundowaną w ramach importu docelowego	1 139,59 PLN / rok	nie modyfikowano	
Zużycie L-karnityny	Przedstawione w tabeli 33 niniejszej AWA	-20%	+20%
Liczebność populacji w ramach importu docelowego	Przedstawione w tabeli 34 niniejszej AWA	Liczba pacjentów leczonych w okresie styczeń 2016 – marzec 2018 (łącznie okres 27 miesięcy)	
Liczebność populacji w ramach wnioskowanego programu lekowego			

Wnioskowana cena za opakowanie L-karnityny wynosi [redacted] (urzędowa cena netto). Zgodnie z danymi otrzymanymi od MZ dnia 31.01.2020 r. cena za opakowanie sprowadzone w ramach importu docelowego wynosi od 3 950,10 do 4 345,01 PLN netto (dane za lata 2017-2019).

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), przedstawione przez wnioskodawcę. Wyniki z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) uznano za tożsame wynikom z perspektywy NFZ.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

**Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza podstawowa**

Parametr	1. rok			2. rok		
	L-karnityna import docelowy	L-karnityna program lekowy	Różnica	L-karnityna import docelowy	L-karnityna program lekowy	Różnica
Koszt całkowity [PLN]	3 048 565			3 048 565		
w tym:						
koszt L-karnityny	2 892 441			2 892 441		
koszt kwalifikacji	0			0		
koszt monitorowania	156 124			156 124		

W związku z wprowadzeniem refundacji L-karnityny w ramach programu lekowego, w miejsce jej sprowadzania w ramach importu docelowego, należy spodziewać się oszczędności dla płatnika publicznego (NFZ) na poziomie [ ] rocznie. Wyniki dla poszczególnych lat horyzontu czasowego analizy są identyczne.

Przedstawione oszczędności wynikają z obniżenia kosztu L-karnityny, należy jednak zwrócić uwagę, że należy spodziewać się wzrostu kosztów związanych z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz z monitorowaniem skuteczności w ramach programu lekowego.

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet**

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Szacowanie rocznej liczebności populacji oparto na opinii tyko jednego eksperta klinicznego. W wariantcie minimalnym wykorzystano dane Ministerstwa Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, dla których złożono wniosek dotyczący stosowania L-karnityny w ramach importu docelowego (na podstawie unikalnych numerów PESEL) w okresie styczeń 2016 – marzec 2018. W wariantcie maksymalnym uwzględniono zwiększenie zużycia liczby opakowań L-karnityny o 20% względem analizy podstawowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	Cenę L-karnityny stosowanej w ramach importu docelowego uwzględniono na podstawie danych MZ (uwzględniano cenę przedstawioną w Rekomendacji nr 11/2019 Prezesa AOTMiT z dnia 8 marca 2019 r.).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęto, że wprowadzenie refundacji L-karnityny w ramach programu lekowego w 100% zastąpi jej sprowadzanie w ramach importu docelowego.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane otrzymane od MZ dot. sprowadzania L-karnityny w ramach importu docelowego nie wskazują na niedoszacowanie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizowano wpływ na wyniki zmiany zużycia L-karnityny na pacjenta (+/- 20%) oraz alternatywną liczebność populacji docelowej (wariant minimalny).

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,

W powyższych kwestiach nie zidentyfikowano błędów. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy zidentyfikowane przez wnioskodawcę.

#### Ograniczenia wnioskodawcy:

- „Zgodnie z wnioskowanym programem lekowym dawkowanie L-karnityny powinno być ściśle dostosowane do danego pacjenta (maksymalny możliwy zakres dawek wynosi od 0 do 200 mg/kg, m.c. / dobę). Wobec powyższego w analizie wykorzystano dane o liczbie opakowań L-karnityny sprowadzonych w ramach importu docelowego (dane udostępnione przez Ministerstwo Zdrowia na potrzeby opracowań AOTMiT). W przypadku wskazań klinicznych, dla których nie były dostępne rzeczne dane Ministerstwa Zdrowia, przyjęto średnią arytmetyczną z danych Ministerstwa Zdrowia. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne założenia dotyczące średniej liczby opakowań L-karnityny przypadających na pacjenta – obliczenia wskazały na stabilność wniosków płynących z analizy podstawowej (wprowadzenie refundacji L-karnityny w ramach programu lekowego skutkuje zmniejszeniem wydatków płatnika).
- Zgodnie z informacjami pozyskanymi od wnioskodawcy w okresie od czerwca do połowy sierpnia 2019 r., Ministerstwo Zdrowia wydało zgody na refundację leczenia L-karnityną w ramach procedury importu docelowego dla wszystkich pacjentów, dla których zostały wystawione wnioski, w tym również dla tych, którzy w ciągu ostatnich 12 miesięcy nie byli objęci refundacją w ramach importu docelowego, ale korzystali z leczenia L-karnityną w ramach świadczeń szpitalnych. W związku z powyższym autorzy niniejszej analizy nie mają dostępu do najbardziej aktualnych danych dotyczących liczby pacjentów leczonych obecnie L-karnityną w ramach importu docelowego, ani do danych NFZ dotyczących wydatków z tym związanych. Ze względu na fakt, że dane dotyczące wydatków NFZ na leczenie L-karnityną w ramach importu docelowego będą dostępne dopiero za kilka tygodni (po rozliczeniach OW NFZ z aptekami realizującymi import), założono, że weryfikacji danych dokona AOTMiT podczas przygotowywania analizy weryfikacyjnej. Ponadto raport AOTMiT z 2018 r. dotyczący leczenia L-karnityną w ramach importu docelowego nie uwzględnił kilku wskazań, które aktualnie są finansowane przez NFZ w ramach importu docelowego [redacted].
- Ministerstwo Zdrowia wydało zgody na refundację leczenia L-karnityną w ramach procedury importu docelowego dla wszystkich pacjentów, dla których zostały wystawione wnioski, można zatem przypuszczać, że liczba pacjentów leczonych L-karnityną sprowadzoną w ramach importu docelowego w najbliższym czasie będzie równa całej populacji kwalifikującej się do stosowania L-karnityną albo co najmniej bardzo bliska tej populacji docelowej.

- W analizie nie uwzględniono kosztów podania. W związku z brakiem danych, u jakiego odsetka chorych podanie lub wydanie L-karnityny ma miejsce w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej odstępiono od uwzględnienia kosztów podania. Aktualnie, tj. przy stosowaniu L-karnityny w ramach importu docelowego, podanie L-karnityny może odbywać się w ramach hospitalizacji. Natomiast w ramach programu lekowego możliwe będzie wydanie leku w ramach wizyty ambulatoryjnej. Koszty wizyty ambulatoryjnej niższe od kosztów hospitalizacji mogłyby stanowić dodatkowy aspekt wpływający na redukcję wydatków wynikającą z wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego”.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Oparcie szacowania populacji o [redacted].
- Trudność z precyzyjnym oszacowaniem dawkowania wynikająca z faktu, iż dawkowanie L-karnityny powinno być ściśle dostosowane do danego pacjenta.
- Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów podania, choć zakłada, iż „podanie lub wydanie L-karnityny ma miejsce w trybie hospitalizacji albo wizyty ambulatoryjnej”. Jednakże mając na uwadze, iż jest to koszt nieróżnicujący nie wpływa to na założenia w modelu.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości

Parametr	1. rok			2. rok		
	L-karnityna import docelowy	L-karnityna program lekowy	Różnica	L-karnityna import docelowy	L-karnityna program lekowy	Różnica
<b>Wariant minimalny</b>						
(liczebność populacji w ramach importu docelowego w oparciu o dane MZ)						
<b>Koszt całkowity [PLN]</b>	<b>1 196 156</b>	[redacted]	[redacted]	<b>1 196 156</b>	[redacted]	[redacted]
w tym:						
koszt L-karnityny	1 142 595	[redacted]	[redacted]	1 142 595	[redacted]	[redacted]
koszt kwalif kacji	0	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]
koszt monitorowania	53 561	[redacted]	[redacted]	53 561	[redacted]	[redacted]
<b>Wariant maksymalny</b>						
(liczba opakowań na pacjenta zwiększona o 20% w stosunku do analizy podstawowej)						
<b>Koszt całkowity [PLN]</b>	<b>3 629 533</b>	[redacted]	[redacted]	<b>3 629 533</b>	[redacted]	[redacted]
w tym:						
koszt L-karnityny	3 473 409	[redacted]	[redacted]	3 473 409	[redacted]	[redacted]
koszt kwalif kacji	0	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]
koszt monitorowania	156 124	[redacted]	[redacted]	156 124	[redacted]	[redacted]
<b>Liczba opakowań na pacjenta zmniejszona o 20% w stosunku do analizy podstawowej</b>						
<b>Koszt całkowity [PLN]</b>	<b>2 471 730</b>	[redacted]	[redacted]	<b>2 471 730</b>	[redacted]	[redacted]
w tym:						
koszt L-karnityny	2 315 606	[redacted]	[redacted]	2 315 606	[redacted]	[redacted]
koszt kwalif kacji	0	[redacted]	[redacted]	0	[redacted]	[redacted]
koszt monitorowania	156 124	[redacted]	[redacted]	156 124	[redacted]	[redacted]

W wariacie minimalnym (zmniejszona liczebność populacji docelowej) oszacowane [redacted] [redacted] rocznie. W wariacie maksymalnym (zużycie liczby opakowań L-karnityny wyższe o 20%) oszacowane [redacted] [redacted]. Uwzględniając mniejsze

o 20% zużycie liczby opakowań L-karnityny [REDACTED].

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie przeprowadziła obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

W związku z wprowadzeniem refundacji L-karnityny w ramach programu lekowego, w miejsce jej sprowadzania w ramach importu docelowego, należy spodziewać się oszczędności dla płatnika publicznego (NFZ) na poziomie [REDACTED] rocznie. Wyniki dla poszczególnych lat horyzontu czasowego analizy są identyczne.

W wariancie minimalnym (zmniejszona liczebność populacji docelowej) oszacowane [REDACTED] rocznie. W wariancie maksymalnym (zużycie liczby opakowań L-karnityny wyższe o 20%) oszacowane [REDACTED] rocznie. Uwzględniając mniejsze o 20% zużycie liczby opakowań L-karnityny [REDACTED].

Przedstawione oszczędności wynikają z obniżenia kosztu L-karnityny, należy jednak zwrócić uwagę, że należy spodziewać się wzrostu kosztów związanych z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz z monitorowaniem skuteczności w ramach programu lekowego.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Nie dotyczy.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W toku prac analitycy Agencji nie odnaleźli jednostki chorobowej o nazwie „*uogólniony deficyt odwodorowania*”. Wg strony [www.orpha.net](http://www.orpha.net) skrót MADD (*ang. multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency*) tłumaczony jest jako „mnogi niedobór dehydrogenazy acetylo-CoA” (w literaturze odnaleziono także inne tłumaczenia: „deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych” i „deficyt dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych”).



## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania L-karnityny w wskazaniach: leczenie 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, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych:

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

Zastosowano słowa kluczowe odnoszące się do nazwy substancji czynnej jak i nazwy handlowej preparatu ją zawierającego. Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w dniu 06.06.2019 r. Nie odnaleziono innych rekomendacji wydanych po dacie przeszukania przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono francuskie pozytywne rekomendacje finansowe HAS 2005, HAS 2013 i HAS 2015 dotyczące stosowania preparatu Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1 g/5 ml) we wskazaniach: pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny, wtórne niedobory karnityny związane z kwasicą organiczną oraz niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

**Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dotyczące L-karnityny**

Organizacja, rok	Treść rekomendacji
HAS 2015, 2013, 2005 konflikt interesów: bd	<p>Rekomendacja dotyczy stosowania preparatu Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1 g/5 ml) we wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny</li> <li>- wtórne niedobory karnityny związane z kwasicą organiczną</li> <li>- niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.</li> </ul> <p>W 2015 roku HAS rekomendował finansowanie na poziomie 65% podtrzymując stanowisko z 2013 i 2005 roku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>

HAS – Haute Autorité de Santé

### Podsumowanie rekomendacji dotyczących finansowania:

W pozytywnej francuskiej rekomendacji HAS 2015 zwrócono uwagę na to, że niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów, a Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1g/5 ml) jest leczeniem pierwszego wyboru, przy braku opcji alternatywnych.

Ponadto w wyniku wcześniej przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono informację z 2017 r. wydaną przez PHARMAC (Pharmaceutical Management Agency), dotyczącą zgód na refundację

L-karnityny dla indywidualnych pacjentów w Nowej Zelandii w leczeniu chorób metabolicznych w okresie 1 marca 2012 – 31 sierpnia 2017 roku. Na aktualnym wykazie leków finansowanych w lecznictwie szpitalnym (Pharmaceutical Schedule, Section H - Hospital Medicines List, May 2018) znajdują się następujące postacie L-karnityny do stosowania doustnego: Levocarnitine kapsułki 500 mg, roztwór doustny 1000 mg/1ml, roztwór doustny 1100 mg /15 ml.

Odnaleziono również informację, że OMH (Ontario Ministry of Health) w Kanadzie refunduje L-karnitynę w ramach programu *Inherited Metabolic Diseases* w acyduriach organicznych, zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych, deficycie transportera karnityny oraz wtórnym deficycie karnityny. Wniosek o refundację rozpatrywany jest przez Naczelnika Publicznych Programów Lekowych w Ontario na podstawie opinii udzielanej przez ekspertów. Analitycy nie odnaleźli jednak pełnej treści uzasadnienia dla rekomendacji.

Na aktualnym wykazie leków finansowanych w ramach kanadyjskiego The Exceptional Access Program (EAP) z grudnia 2019 r. znajdują się następujące postacie L-karnityny do stosowania doustnego: Carnitor 100 mg/ml roztwór doustny, Carnitor 330 mg tabletki oraz Carnitor 200 mg/ml zastrzyk.

**Źródła:**

<https://www.pharmac.govt.nz/tools-resources/forms/exceptional-circumstances/nppa-decisions/>

<http://www.pharmac.govt.nz/2018/05/01/HML.pdf>

[http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded\\_drug/pdf/list\\_food.pdf](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/pdf/list_food.pdf)

[http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/eap\\_dins\\_list.xlsx](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/docs/eap_dins_list.xlsx)

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	100%	Nie
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Tak	100%	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Tak	100%	Nie
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: [http://www.aotm.gov.pl/www/komun\\_kat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/](http://www.aotm.gov.pl/www/komun_kat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/) [dostęp: 30.01.2020 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny [19.08.2019 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę L-karnityna jest finansowana w 3 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Brak stosowania instrumentów podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.01.2020 r., znak PLR.4600.1416.2019.10.PB (JKB), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją **L-karnityny w ramach programu lekowego „Leczenie uzupełniające L-karnityną we wskazaniach: 3-metylokrotonylo-glicynuria – MCG, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, zaburzenia spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych LC-FAOD, deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych – MCADD, pierwotny deficyt karnityny – CUD, uogólniony deficyt odwodorowania – MADD (E 71.1, E 71.3, E 72.3)”**.

### Alternatywne technologie medyczne

Wskazaną przez wnioskodawcę technologią opcjonalną jest L-karnityna w imporcie docelowym.

### Skuteczność kliniczna

Dla żadnego z wnioskowanych wskazań (określonych przez zapisy wnioskowanego programu lekowego) nie odnaleziono dowodów najwyższej jakości; odnaleziono opisy przypadków, serie przypadków i jednoramienne badania bez randomizacji.

#### *3-metylokrotonylo-glicynuria (MCG)*

W leczeniu pacjentów z 3-metylokrotonylo-glicynurią stosowano przede wszystkim dietę niskoproteinową oraz suplementację L-karnityną. Uzyskane dane wskazują niejednoznacznie na skuteczność L-karnityny w normalizacji poziomu karnityny we krwi i w moczu. W niektórych przypadkach nie obserwowano zmian po jej podaniu (Lehnert 1996, Rutledge 1995).

#### *Acyduria glutarowa typu I (GA I)*

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

#### *Acyduria izowalerianowa (IVA)*

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

#### *Acyduria metylomalonowa (MMA)*

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

#### *Acyduria propionowa (PA)*

Analizę efektywności klinicznej L-karnityny w populacji pacjentów z kwasica propionową oparto o opis przypadku noworodka z obustronną nefromegalią i zmianami hiperchogennymi w nerkach, Badanie ultrasonograficzne przeprowadzone w 8. miesiącu życia wykazało regresję zaburzeń czynności nerek. Jednakże w związku z małą próbą kliniczną, ciężko wnioskować, czy analogiczne efekty otrzymano by w całej populacji chorych.

*Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (LCHADD)*

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

*Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (VLCADD)*

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

*Deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP)*

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

*Deficyt translokazy karnityny (CACT)*

W odnalezionych publikacjach dotyczących suplementacji L-karnityną w populacji pacjentów z deficytem translokazy karnityny zastosowanie diety bogatej w średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe i karnitynę było skuteczne w odwróceniu objawów klinicznych niedoboru CACT oraz znacznie poprawiło wynik badania profilu acylokarnityn.

*Deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)*

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

*Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD)*

Suplementacja L-karnityną w populacji chorych z niedoborem dehydrogenazy acylo Co-A średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych pomaga chronić organizm pacjenta przed uszkodzeniami oksydacyjnymi (Derks 2014). Autorzy publikacji zalecają przeprowadzenie dalszych badań, które określą znaczenie kliniczne stresu oksydacyjnego. Tolerancję wysiłku u pacjentów z niedoborem MCAD można poprawić krótkoterminowo poprzez suplementację L-karnityną (Lee 2005, Heidekoper 2006); jednak nie można wykluczyć, że pacjenci MCADD mogą także odnieść korzyści z suplementacji L-karnityną podczas ćwiczeń o umiarkowanej intensywności trwających dłużej niż 2 godziny (Heidekoper 2006). W analizowanym przypadku pojedynczego pacjenta (Treem 1989) terapia L-karnityną nie zapobiegła letargowi, wymiotom, hipoglikemii i nagromadzeniu wolnych kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na głodówkę, pomimo normalizacji poziomu karnityny w osoczu i wyraźnego wzrostu wydalania estrów karnityny z moczem.

*Pierwotny deficyt karnityny (CUD)*

Suplementacja L-karnityną u pacjentów z pierwotnym niedoborem karnityny wskazuje na skuteczność w podnoszeniu stężeń wolnej i całkowitej karnityny w osoczu. Pozwala całkowicie wyeliminować objawy (kardiomiopatię, hepatopatię) i zapobiegać powikłaniom sercowym, ale także zwiększać zdolność utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych podczas wysiłku fizycznego i w innych sytuacjach z potrzebą zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych, takich jak wysiłek umysłowy, stres, zimno, dreszcze, gorączka i post.

*Uogólniony deficyt odwodorowania (MADD)*

Suplementacja L-karnityną w populacji pacjentów z MADD spowodowała poprawę w zakresie rozwoju psychoruchowego u dzieci (Rosa 2012, Yamaguchi 1991, Fontaine 1996), ustąpienie nieprawidłowych objawów neurologicznych, powrót funkcji i wielkości wątroby do normy (Mandel 1988), wzrost siły

mięśniowej i ustąpienie dolegliwości bólowych (Macchione 2018, Pietrini 2014, Angelini 2014), normalizację poziomu kinazy kreatynowej i brak nawrotów rabdomiolyzy (Izumi 2011). Creanza 2017 opisał przypadek ciężarnej pacjentki z MCADD, u której postępowanie dietetyczne, suplementacja L-karnityną i ryboflawiną umożliwiły prawidłowy przebieg ciąży i urodzenie zdrowego dziecka.

**Podsumowując**, większość badań wskazywała na pozytywne efekty zastosowanego postępowania terapeutycznego, obejmującego suplementację L-karnityną we wpływie na normalizację poziomu karnityny we krwi, zwiększenie wydalania szkodliwych metabolitów z organizmu i poprawę stanu klinicznego pacjentów.

**Tabela 41. Podsumowanie wyników analizy skuteczności**

Populacja pacjentów	Skuteczność
3-metylokrotonylo-glicynuria (MCC)	wyniki niejednoznaczne
acyduria glutarowa I (GA I)	wyniki niejednoznaczne
acyduria izowalerianowa (IVA)	wyniki niejednoznaczne
acyduria metylomalonowa (MMA)	wyniki na korzyść interwencji
acyduria propionowa (PA)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kw. tłuszczowych (MCADD)	wyniki niejednoznaczne
deficyt dehydrogenazy acylo-CoA długołańcuchowych kw. tłuszczowych (LCHAD)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt dehydrogenazy acylo-CoA bardzo długołańcuchowych kw. tłuszczowych (VLCADD)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (MTP)	wyniki niejednoznaczne
deficyt translokazy karnityny (CACT)	wyniki na korzyść interwencji
deficyt transferazy karnityno-palmitynowej typu II (CPT2)	wyniki niejednoznaczne
pierwotny deficyt karnityny (CUD)	wyniki na korzyść interwencji
uogólniony deficyt odwodorowania (MADD)	wyniki na korzyść interwencji

## Bezpieczeństwo

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

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

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

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na stronach internetowych URPL i EMA nie zidentyfikowano żadnych informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, dotyczących bezpieczeństwa stosowania L-karnityny. Na platformie VigiAccess opublikowano dane na temat zdarzeń niepożądanych związanych z zażywaniem lewokarnityny. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania i zaburzenia żołądka i jelit.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej refundacji L-karnityny w ramach wnioskowanego programu lekowego, w porównaniu ze sprowadzaniem L-karnityny w ramach importu docelowego

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty L-karnityny, koszty diagnostyki i monitorowania oraz koszty kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. W analizie nie uwzględniono kosztów podania.

W ramach analizy wrażliwości oceniono jedynie wpływ zużycia L-karnityny na wyniki analizy, nie testowano wpływu pozostałych parametrów.

Roczny koszt refundacji L-karnityny wnioskodawca oszacował [redacted] oraz 21,1 tys. PLN w ramach importu docelowego. Roczny całkowity koszt stosowania L-karnityny [redacted] w ramach importu docelowego roczny koszt kształtuje się na poziomie 22,3 tys. PLN. Wprowadzenie wnioskowanego programu lekowego zmniejszy roczne wydatki na leczenie jednego pacjenta [redacted].

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3** ustawy o refundacji, ponieważ brak jest refundowanego komparatora.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W związku z wprowadzeniem refundacji L-karnityny w ramach programu lekowego, w miejsce jej sprowadzania w ramach importu docelowego, należy spodziewać się oszczędności dla płatnika publicznego (NFZ) na poziomie [redacted] rocznie. Wyniki dla poszczególnych lat horyzontu czasowego analizy są identyczne.

W wariantcie minimalnym (zmniejszona liczebność populacji docelowej) oszacowane [redacted] rocznie. W wariantcie maksymalnym (zużycie liczby opakowań L-karnityny wyższe o 20%) oszacowane [redacted] rocznie. Uwzględniając mniejsze o 20% zużycie liczby opakowań L-karnityny [redacted].

Przedstawione oszczędności wynikają z obniżenia kosztu L-karnityny, należy jednak zwrócić uwagę, że należy spodziewać się wzrostu kosztów związanych z kwalifikacją chorych do programu lekowego oraz z monitorowaniem skuteczności w ramach programu lekowego.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Patrz Rozdział 8.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje finansowe HAS 2005, HAS 2013 i HAS 2015 dotyczące stosowania preparatu Levocarnil (L-karnityna, 100 mg/ml roztwór doustny, roztwór do iniekcji 1 g/5 ml) we wskazaniach: pierwotne systemowe lub mięśniowe niedobory karnityny, wtórne niedobory karnityny związane z kwasicą organiczną oraz niedobory beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. W pozytywnej francuskiej rekomendacji HAS zwrócono uwagę na to, że niedobory karnityny są poważnym problemem zdrowotnym mogącym wpływać na przeżycie pacjentów, a Levocarnil (L-karnityna) jest leczeniem pierwszego wyboru, przy braku opcji alternatywnych.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.



### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

Analiza kliniczna	
<b>Agnetti 2013</b>	Agnetti A., Bitton L., Tchana B. Primary carnitine deficiency dilated cardiomyopathy: 28 years follow-up. <i>International Journal of Cardiology</i> (2013) 162:2 (e34-e35).
<b>Alsayed 2016</b>	Alsayed M., Edrees A., Al Hassnan Z., Al Zaidan H. Clinical, biochemical and molecular characterization of very-long-chain acyl-Coa dehydrogenase deficiency (VLCADD) in Saudi Arabia. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (2016) 39 Supplement 1 (S155-S156).
<b>Angelini 2014</b>	Angelini C. Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. <i>Genetic Neuromuscular Disorders: A Case-Based Approach</i> , 279, (2014) DOI 10.1007/978-3-319-07500-6_63.
<b>Ayala 2018</b>	Ayala R., Tovar L., Alfaro J. Cholestasis and glutaric acidemia Type II: A case report. <i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i> (2018) 66 Supplement 2 (713-714).
<b>Bernheim 2017</b>	Bernheim, S., Deschênes, G., Schiff, M., Cussenot, I., & Niel, O. (2017). Antenatal nephromegaly and propionic acidemia: a case report. <i>BMC nephrology</i> , 18(1), 110.
<b>Berry 1988</b>	Berry, Gerard T., Marc Yudkoff, and Stanton Segai. "Isovaleric acidemia: medical and neurodevelopmental effects of long-term therapy." <i>The Journal of pediatrics</i> 113.1 (1988): 58-64.
<b>Bijarnia 2008</b>	Bijarnia, S., et al. "Glutaric aciduria type I: outcome following detection by newborn screening." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 31.4 (2008): 503-507.
<b>Chinen 2017</b>	Chinen, Yasutsugu, et al. "Isovaleric acidemia: Therapeutic response to supplementation with glycine, L-carnitine, or both in combination and a 10-year follow-up case study." <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 11 (2017): 2-5.
<b>Costa 1998</b>	Costa C.G., Dorland L., Tavares De Almeida I. et al. The effect of fasting, long-chain triglyceride load and carnitine load on plasma long-chain acylcarnitine levels in mitochondrial very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (1998) 21:4 (391-399).
<b>Creanza 2018</b>	Creanza A, Cotugno M, Mazzaccara C. et al. Successful Pregnancy in a Young Woman with Multiple Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency. <i>JIMD Rep.</i> 2018;39:1-6.
<b>Derks 2014</b>	Derks T.G.J., Touw C.M.L., Ribas G.S. et al.: Experimental evidence for protein oxidative damage and altered antioxidant defense in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. <i>J Inherit Metab Dis</i> DOI (2014) 10.1007/s10545-014-9700-0.
<b>Doi 2000</b>	Doi T., Abo W., Tateno M. et al. Milder childhood form of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in a 6-year-old Japanese boy. <i>European Journal of Pediatrics</i> (2000) 159:12 (908-911).
<b>Donis 2015</b>	Donis K.C., Lorea C.F., Silva A.A et al. Late-onset of multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) and rhabdomyolysis: A case report. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (2015) 38:1 SUPPL. 1 (S199).
<b>Elpeleg 1993</b>	Elpeleg O.N., Joseph A., Branski D. et al. Recurrent metabolic decompensation in profound carnitine palmitoyltransferase II deficiency. <i>Journal of Pediatrics</i> (1993) 122:6 (917-919). Date of Publication: 1993.
<b>Fatehi 2018</b>	Fatehi F., Nilipour Y., Nafi Ssi S. A case of vlcad deficiency myopathy with new mutation and favorable response to l-carnitine, riboflavin, and COQ10. <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> (2018) 5 Supplement 1 (S136).
<b>Fontaine 1996</b>	Fontaine M, Briand G, Vallée L et al. Acylcarnitine removal in a patient with acyl-CoA beta-oxidation deficiency disorder: effect of L-carnitine therapy and starvation. <i>Clin Chim Acta.</i> 1996 Aug 30;252(2):109-22.
<b>Fontaine 1998</b>	Fontaine M., Briand G., Largillière C. Metabolic studies in a patient with severe carnitine palmitoyltransferase type II deficiency. <i>Clinica Chimica Acta</i> (1998) 273:2 (161-170). Date of Publication: 25 May 1998.
<b>Guerreiro 2018</b>	Guerreiro G., Faverzani J., Jacques CED. et al. Oxidative damage in glutaric aciduria type I patients and the protective effects of l-carnitine treatment. <i>J Cell Biochem.</i> 2018 Dec;119(12):10021-10032.
<b>Heringer 2010</b>	Heringer, J., Boy, S. P., Ensenauer, R., Assmann, B., Zschocke, J., Harting, I., ... & Hoffmann, G. F. (2010). Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. <i>Annals of neurology</i> , 68(5), 743-752.
<b>Hoffmann 1991</b>	Hoffmann, Georg F., et al. "Glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: a distinct cephalopathy." <i>Pediatrics</i> 88.6 (1991): 1194-1203.
<b>Hori 2010</b>	Hori T., Fukao T., Kobayashi H. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: the time-course of blood and urinary acylcarnitine levels during initial L-carnitine supplementation. <i>The Tohoku journal of experimental medicine</i> (2010) 221:3 (191-195). Date of Publication: 2010.
<b>Hou 2002</b>	Hou J.W. Primary Systemic Carnitine Deficiency Presenting as Recurrent Reye-Like Syndrome and Dilated Cardiomyopathy. <i>Chang Gung Med J</i> 2002;25:832-7.
<b>Huidekoper 2006</b>	Huidekoper H.H., Schneider J., Westphal T. et al.: Prolonged moderate-intensity exercise without and with L-carnitine supplementation in patients with MCAD deficiency. <i>J Inherit Metab Dis</i> (2006) 29:631-636.

<b>Iacobazzi 2004</b>	Iacobazzi, Vito, et al. "Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation." <i>American Journal of Medical Genetics Part A</i> 126.2 (2004): 150-155.
<b>Ishii 2010</b>	Ishii K., Komaki H., Ohkuma A. Central nervous system and muscle involvement in an adolescent patient with riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. <i>Brain and Development</i> (2010) 32:8 (669-672).
<b>Izumi 2011</b>	Izumi R., Suzuki N., Nagata M. A case of late onset riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency manifesting as recurrent rhabdomyolysis and acute renal failure. <i>Internal Medicine</i> (2011) 50:21 (2663-2668).
<b>Kaushal 2010</b>	Kaushal, Monika. "PP-312. A case of 3-methylcrotonyl-coa carboxylase deficiency responsive to biotin and carnitin." <i>Early Human Development</i> 86 (2010): S140-S141.
<b>Kölker 2006</b>	Kölker, Stefan, et al. "Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency." <i>Pediatric research</i> 59.6 (2006): 840-847.
<b>Korenke 2003</b>	Korenke G.C., Wanders R.J.A., Hanefeld F. Striking improvement of muscle strength under creatine therapy in a patient with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (2003) 26:1 (67-68). Date of Publication: 2003.
<b>Kyllerman 1994</b>	Kyllerman, M., et al. "Dystonia and dyskinesia in glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and therapeutic considerations." <i>Movement disorders</i> 9.1 (1994): 22-30.
<b>Kyllerman 2004</b>	Kyllerman, Märten, et al. "Long-term follow-up, neurological outcome and survival rate in 28 Nordic patients with glutaric aciduria type 1." <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> 8.3 (2004): 121-129.
<b>Lee 2005</b>	Lee PJ, Harrison EL, Jones MG, et al.: I-Carnitine and exercise tolerance in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase (MCAD) deficiency: A pilot study. <i>J. Inherit. Metab.Dis.</i> 28 (2005) 141-152.
<b>Lehnert 1996</b>	Lehnert, W., et al. "Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: long-term outcome in a case with neonatal onset." <i>European journal of pediatrics</i> 155.7 (1996): 568-572.
<b>Liang 2004</b>	Liang W.C., Tsai K.-B., Lai C.L. et al. Riboflavin-responsive glutaric aciduria type II with recurrent pancreatitis. <i>Pediatric Neurology</i> (2004) 31:3 (218-221).
<b>Macchione 2018</b>	Macchione F., Bordugo A., Vincenzi M. Late onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: It's never too late. <i>Acta Myologica</i> (2018) 37:1 (74-75).
<b>Madsen 2013</b>	Madsen K. L, Preisler N., Orngreen M.C. et al.: Patients With Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency Have Impaired Oxidation of Fat During Exercise but No Effect of L-Carnitine Supplementation. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , April 2013, 98(4):1667-1675.
<b>Madsen 2018</b>	Madsen K., Preisler N., Rasmussen J. et al. L-carnitine improves skeletal muscle fat oxidation in primary carnitine deficiency. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> (2018) 103:12 (4580-4588).
<b>Mandel 1988</b>	Mandel H., Africk D., Blitzer M., Shapira E. The importance of recognizing secondary carnitine deficiency in organic acidemias: Case report in glutaric acidemia type II. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (1988) 11:4 (397-402).
<b>Miyajima 1999</b>	Miyajima H., Kohno S., Tomiyama H., Kaneko E. Effects of a low-dose L-carnitine supplement on an adult patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. <i>Muscle and Nerve</i> (1999) 22:3 (429-430). Date of Publication: 1999.
<b>Mohamed 2018</b>	Mohamed S., Algufaydi B., Alharbi F. Molecular and clinical characteristics of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase deficiency in 13 patients attending a single center. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (2018) 41 Supplement 1 (S145).
<b>Naughten 2004</b>	Naughten, E. R., Mayne, P. D., Monavari, A. A., Goodman, S. I., Sulaiman, G., & Croke, D. T. (2004). Glutaric aciduria type I: outcome in the Republic of Ireland. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> , 27(6), 917-920.
<b>Park 2009</b>	Park H.D., Kim S.R., Ki C.S. et al. Case report: Two novel HADHB gene mutations in a Korean patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. <i>Annals of Clinical and Laboratory Science</i> (2009) 39:4 (399-404). Date of Publication: Autumn 2009.
<b>Pietrini 2014</b>	Pietrini V., Bellanova M.F., Capozzi A.R. et al. Subacute myopathy due to multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (MADD) in an elderly patient. <i>Clinical Neuropathology</i> (2014) 33:3 (231).
<b>Rasmussen 2014</b>	Rasmussen J., Køber L., Lund A.M., Nielsen O.W. Primary Carnitine deficiency in the Faroe Islands: Health and cardiac status in 76 adult patients diagnosed by screening. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> (2014) 37:2 (223-230).
<b>Rosa 2012</b>	Rosa M., Pascarella A., Parenti G. et al. Developmental evolution in a patient with multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency under pharmacological treatment. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> (2012) 16:2 (203-205).
<b>Rutledge 1995</b>	Rutledge, S. L., et al. "Glycine and L-carnitine therapy in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency." <i>Journal of inherited metabolic disease</i> 18.3 (1995): 299-305.
<b>Sarafoglou 2010</b>	Sarafoglou K., Tridgell A.H.C., Bentler K. Cardiac conduction improvement in two heterozygotes for primary carnitine deficiency on L-carnitine supplementation. <i>Clinical Genetics</i> (2010) 78:2 (191-194).

<b>Smelt 1998</b>	Smelt A.H.M., Poorthuis B.J.H.M., Onkenhout W. et al. Very long chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with adult onset. <i>Annals of Neurology</i> (1998) 43:4 (540-544).
<b>Strauss 2011</b>	Strauss, Kevin A., et al. "Safety, efficacy and physiological actions of a lysine-free, arginine-rich formula to treat glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency: focus on cerebral amino acid influx." <i>Molecular genetics and metabolism</i> 104.1 (2011): 93-106.
<b>Thomsen 2014</b>	Thomsen, Jákup Andreas, et al. "Is L-carnitine supplementation beneficial in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency?." <i>JIMD Reports</i> , Volume 21. Springer Berlin Heidelberg, 2014. 79-88.
<b>Touma 2001</b>	Touma E.H, Rashed M.S., Vianey-Saban C et al. A severe genotype with favourable outcome in very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. <i>Archives of Disease in Childhood</i> (2001) 84:1 (58-60).
<b>Treem 1989</b>	Treem W.R., Stanley C.A., Goodman S.I.: Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency: Metabolic Effects and Therapeutic Efficacy of Long-term L-Carnitine Supplementation. <i>J. Inher. Metab. Dis.</i> 12 (1989) 112-119.
<b>Vielhaber 2004</b>	Vielhaber S., Feistner H., Weis J. et al. Primary carnitine deficiency: Adult onset lipid storage myopathy with a mild clinical course. <i>Journal of Clinical Neuroscience</i> (2004) 11:8 (919-924).
<b>Vitoria 2014</b>	Vitoria, Isidro, et al. "Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: experience with four cases in Spain and review of the literature." <i>JIMD Reports</i> , Volume 20. Springer Berlin Heidelberg, 2014. 11-20.
<b>Wang 2014</b>	Wang, Qiao, et al. "Clinical and mutational spectra of 23 Chinese patients with glutaric aciduria type 1." <i>Brain and Development</i> 36.9 (2014): 813-822.
<b>Wang 2018</b>	Wang, Sheng-jun, et al. "Late-onset cobalamin C deficiency Chinese sibling patients with neuropsychiatric presentations." <i>Metabolic brain disease</i> (2018): 1-7.
<b>Watanabe 2018</b>	Watanabe K., Yamada K., Sameshima K., Yamaguchi S. Two siblings with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency suffered from rhabdomyolysis after L-carnitine. <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> (2018) 15 (121-123).
<b>Yamaguchi 1991</b>	Yamaguchi S., Shimizu N., Orii T et al. Prenatal diagnosis and neonatal monitoring of a fetus with glutaric aciduria type II due to electron transfer flavoprotein ( $\beta$ -subunit) deficiency. <i>Pediatric Research</i> (1991) 30:5 (439-443).
<b>Yilmaz 2015</b>	Yilmaz B.S., Kor D., Mungan N.O. et al. Primary systemic carnitine deficiency: A Turkish case with a novel homozygous SLC22A5 mutation and 14 years follow-up. <i>Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism</i> (2015) 28:9-10 (1179-1181).
<b>Yoon 2012</b>	Yoon Y.A., Lee D.H., Ki C.-S et al. SLC22A5 mutations in a patient with systemic primary carnitine deficiency: The first Korean case confirmed by biochemical and molecular investigation. <i>Annals of Clinical and Laboratory Science</i> (2012) 42:4 (422-423).
<b>Zhuo 2015</b>	Zhuo Z., Jin P., Li F., Li H., Chen X., Wang H. A case of late-onset riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) with a novel mutation in ETFDH gene. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> (2015) 353:1-2 (84-86).
<b>Problem zdrowotny</b>	
<b>Arnold 2008</b>	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. <i>Molecular genetics and metabolism</i> , 93(4), 363-370.
<b>Ars Vivendi 2014</b>	Ars Vivendi, „Poradnik dla chorych na acydurię glutarową typu I oraz ich rodzin i wolontariuszy – wiedzieć więcej” (2014)
<b>Baumgartner 2014</b>	Baumgartner MR., Hörster F., Dionisi-Vici C. et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> 2014, 9:130.
<b>IDPH 2012</b>	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
<b>Knottnerus 2018</b>	Knottnerus S.J., Bleekerk J.C., Wüst R.C. et al.: Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. <i>Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders</i> (2018) 19:93–106.
<b>Kölker 2011</b>	Kölker S., Christensen E., et al., „Diagnosis and management of glutaric aciduria type I – revised recommendations”, <i>J Inherit Metab Dis</i> (2011) 34:677–694
<b>Leslie 2009</b>	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. <i>GeneReviews</i> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Bookshelf URL: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/</a>
<b>NORD 2007</b>	National Organization for Rare Disorders, link do strony internetowej: <a href="https://rarediseases.org/">https://rarediseases.org/</a>
<b>Orphanet 2013, 2014, 2019</b>	Orphanet, Article for general public, link do strony internetowej: <a href="http://www.orpha.net/">http://www.orpha.net/</a>
<b>Wojewoda 2011</b>	Wojewoda, M., Zablocki, K., & Szczepanowska, J. (2011). Choroby spowodowane mutacjami w mitochondrialnym DNA. <i>Postępy Biochemii</i> , 57(2).
<b>PBPN 2015</b>	Ministerstwo Zdrowia, Program Polityki Zdrowotnej, „Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2015-2018” (2015)

<b>PBPN 2019</b>	Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022. Program Polityki Zdrowotnej Ministra Zdrowia
<b>Vitoria 2015</b>	Vitoria I, Martín-Hernández E, Peña-Quintana L, Bueno M, Qujada-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.
<b>Analiza wpływu na budżet i analiza ekonomiczna</b>	
<b>OT.4311.18.2018</b>	Raport AOTMiT Nr: OT.4311.18.2018. L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonyloglicynuria – 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.
<b>OT.4311.35.2018</b>	Raport AOTMiT Nr: OT.4311.35.2018. L-Carnitine Crystalline we wskazaniu: deficyt dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCADD). Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
<b>OT.431.4.2016</b>	Raport AOTMiT Nr: OT.431.4.2016. L-Carnitine Crystalline we wskazaniach: 3-metylokrotonyloglicynuria – MCC, acyduria glutarowa I – GA I, acyduria izowalerianowa – IVA, acyduria metylomalonowa – MMA, acyduria propionowa – PA, deficyt translokazy karnityny – CACT, deficyt transportera karnityny, (pierwotny deficyt karnityny) – CUD. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.
<b>Rekomendacje refundacyjne</b>	
<b>HAS 2005</b>	Haute Autorité de Santé <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031815.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031815.pdf</a>
<b>HAS 2013</b>	Haute Autorité de Santé <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11558_LEVOCARNIL_RI_REEV_POP_CIBLE_Avis2_CT11558.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-11558_LEVOCARNIL_RI_REEV_POP_CIBLE_Avis2_CT11558.pdf</a>
<b>HAS 2015</b>	Haute Autorité de Santé <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14768_LEVOCARNIL_PIS_RI_Avis1_CT14768.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14768_LEVOCARNIL_PIS_RI_Avis1_CT14768.pdf</a>
<b>Rekomendacje kliniczne</b>	
<b>AHS 2018</b>	Alberta Health Service. <a href="https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/nms/if-hp-nms-mcad.pdf">https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/nms/if-hp-nms-mcad.pdf</a> [dostęp: 30.01.2020 r.]
<b>BIMDG 2008 (2017)</b>	BIMDG protocol. PROPIONIC ACIDAEMIA -ACUTE DECOMPENSATION (standard version). BIMDG 2008. Last reviewed in April 2017.
<b>BIMDG 2008 (2017)</b>	BIMDG protocol. LONG CHAIN FAT OXIDATION DISORDERS - ACUTE DECOMPENSATION. BIMDG 2008. Last reviewed in January 2017.
<b>BIMDG 2008 (2016)</b>	BIMDG protocol. ISOVALERIC ACIDAEMIA -ACUTE DECOMPENSATION (standard version). BIMDG 2008. Last reviewed in September 2016.
<b>BIMDG 2008a (2016)</b>	GLUTARIC ACIDURIA type 1-ACUTE DECOMPENSATION. Last reviewed in September 2016
<b>BIMDG 2015</b>	BIMDG protocol „MCAD deficiency Management of newborn babies with a family history.– standard version” (2015)
<b>BIMDG 2015 (2018)</b>	BIMDG protocol. “ADULT EMERGENCY MANAGEMENT GLUTARIC ACIDURIA TYPE 1”, BIMDG_ADULT_GA1-rev_2015_Revision2018.
<b>Boy 2016</b>	Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Heringer J, Assmann B, Burgard P, Dixon M, Fleissner S, Greenberg CR, Harting I, Hoffmann GF, Karall D, Koeller DM, Krawinkel MB, Okun JG, Opladen T, Posset R, Sahm K, Zschocke J, Kölker S; Additional individual contributors. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. J Inher Metab Dis. 2017 Jan;40(1):75-101.
<b>EIMD 2016</b>	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases, „For healthcare professionals, Glutaric aciduria type I” <a href="https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/GA1%20guideline_Quick%20reference%20guide_JUL2014.pdf">https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/GA1%20guideline_Quick%20reference%20guide_JUL2014.pdf</a> [dostęp: 30.01.2020 r.]
<b>NHS 2016</b>	National Health Service. Nutrition and Dietetic Service. <a href="https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Medium%20Chain%20Acyl%20Co%20A%20Dehydrogenase%20Deficiency%20(MCADD)%20-%20Paediatric%20UHL%20Dietetics%20Guideline.pdf">https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Medium%20Chain%20Acyl%20Co%20A%20Dehydrogenase%20Deficiency%20(MCADD)%20-%20Paediatric%20UHL%20Dietetics%20Guideline.pdf</a> [dostęp: 30.01.2020 r.]
<b>NHS 2018</b>	National Health Service. <a href="https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Medium%20Chain%20Acyl%20CoA%20Dehydrogenase%20Deficiency%20(MCADD)%20-%20Newborn%20Infants%20UHL%20Neonatal%20Guideline.pdf">https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Medium%20Chain%20Acyl%20CoA%20Dehydrogenase%20Deficiency%20(MCADD)%20-%20Newborn%20Infants%20UHL%20Neonatal%20Guideline.pdf</a> [dostęp: 30.01.2020 r.]
<b>Yamada 2018</b>	Yamada K, Taketani T. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. J Hum Genet. 2019 Feb;64(2):73-85. doi: 10.1038/s10038-018-0527-7.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego: L-Karnityna. [REDACTED]  
Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego L-Karnityna. [REDACTED]  
Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego - L-karnityny. [REDACTED] Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla żywności specjalnego przeznaczenia medycznego - L-karnityny. [REDACTED] Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków, sierpień 2019 r.