



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

**S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25**  
we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej,  
acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii  
pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.16.2020

Data ukończenia: 3 marca 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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, z późn. zm.) 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.

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. 2019 poz. 1429, z późn. zm.) 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.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429, z późn. zm.) 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:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRR</b>	europańska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
<b>ALS</b>	liaza argininobursztynianowa
<b>ARG1</b>	arginaza 1
<b>ASS</b>	syntaza argininobursztynianowa
<b>BDA</b>	British Dietetic Association
<b>BIMDG</b>	British Inherited Metabolic Disease Group
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHO</b>	węglowodany
<b>CPS1</b>	syntaza karbamoilofosforanowa 1
<b>EEG</b>	elektroencefalografia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FAERS</b>	FDA Adverse Events Reporting System
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GA1</b>	acyduria glutarowa typu 1 (ang. glutaric acidemia type-1)
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>HA</b>	hiperamonemia
<b>HHH</b>	(zespół) hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytrulinemia
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LCHAD</b>	dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
<b>MCT</b>	średnio-łańcuchowe trójglicerydy
<b>MMA</b>	acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria)
<b>MS/MS</b>	tandemowa spektroskopia mas
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NAGS</b>	syntaza N-acetyloglutaminianu
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OTC</b>	karbamoilotransferaza ornitynowa
<b>PA</b>	acyduria propionowa (ang. propionic acidemia)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
<b>RPA</b>	rekomenacja Prezesa Agencji
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SERN/GMDI</b>	Southeast Regional Genetics Network/Genetic Metabolic Dietitians International
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<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>UCD</b>	zaburzenia cyklu mocznikowego (ang. urea cycle disorders)
<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 2020 r., poz. 357, 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 2020 r., poz.1398, z późn. zm.)
<b>VLCAD</b>	dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Acyduria propionowa .....	8
3.1.2. Acyduria glutarowa typu 1 .....	9
3.1.3. Acyduria glutarowa typu 2 .....	10
3.1.4. Acyduria metylomalonowa .....	11
3.1.5. Hiperamonemia pierwotna .....	12
3.1.6. Deficyt LCHAD.....	16
3.1.7. Deficyt VLCAD .....	17
3.2. Liczebność populacji .....	18
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>19</b>
4.1. Technologia oceniana .....	19
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	20
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>21</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>24</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>36</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>37</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>38</b>
9.1. Opis metodyki.....	38
9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	38
9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	40
9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	41
9.5. Podsumowanie analizy klinicznej.....	41
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 43</b>	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	43
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce .....	43
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>44</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>47</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>48</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	48
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspż S.O.S. w analizowanym wskazaniu.....	53

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)  
i znak pism zlecających

23.09.2020 r.  
PLD.46434.1056.2020.AD

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- S.O.S. 10, proszek, saszetki á 21 g
- S.O.S. 15, proszek, saszetki á 31 g
- S.O.S. 20, proszek, saszetki á 42 g
- S.O.S. 25, proszek, saszetki á 52 g

we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- S.O.S. 10, proszek, saszetki á 21 g,
- S.O.S. 15, proszek, saszetki á 31 g,
- S.O.S. 20, proszek, saszetki á 42 g,
- S.O.S. 25, proszek, saszetki á 52 g.

Do finansowania we wskazaniach:

Uzupełnienie diety w:

- acydurii propionowej,
- acydurii glutarowej,
- acydurii metylomalonowej,
- hiperamonemii pierwotnej,
- deficycie LCHAD,
- deficycie VLCAD.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.09.2020 r., znak PLD.46434.1056.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- S.O.S. 10, proszek, saszetka á 21 g,
- S.O.S. 15, proszek, saszetki á 31 g,
- S.O.S. 20, proszek, saszetki á 42 g,
- S.O.S. 25, proszek, saszetki á 52 g

we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.

W dniu 16.12.2020 r. otrzymano pismo MZ z dnia 16.12.2020 r. (znak: PLD.45341.1056.2020.3.AD) zawierające informacje dotyczące liczebności populacji (pacjenci, którzy uzyskali zgodę na import i sfinansowanie danego produktu), kosztu za opakowanie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20 i S.O.S. 25 oraz listy produktów (z określeniem nazwy, postaci, dawki, wielkości opakowania) i ich ceny, które sprowadzane są w tym samym wskazaniu (bez szczegółów dotyczących liczby i wieku pacjentów, którzy uzyskali pozytywną decyzję) w roku 2019, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dnia 22.10.2020 r. (znak: OT.4311.16.2020.ZS.10).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### 3.1.1. Acyduria propionowa

##### Definicja

Acyduria propionowa (ang. *propionic acidemia*, PA) (ICD-10: E71.1), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

##### Etiologia i patogeneza

Acyduria propionowa jest spowodowana występowaniem mutacji w genach *PCCA* (13q32) lub *PCCB* (3q21 q22) kodujących alfa i beta podjednostki karboksylazy propionilo-CoA. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

##### Epidemiologia

Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1 przypadek na 100 000 żywych urodzeń. Chorobowość wynosi 1-9 na 1 000 000 osób. Jednakże w niektórych krajach choroba ta występuje częściej, między innymi w Arabii Saudyjskiej.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

##### 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 dekompensacji metabolicznej prowokowanymi katabolicznym stresem w przebiegu gorączki, wymiotów lub 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 i zaburzeniami ruchu.

Przebieg nieleczonej choroby nie jest dobrze scharakteryzowany, mimo że liczba powikłań i następstw jest dobrze znana. Większość informacji pochodzi z retrospektywnego opisu małej liczby przypadków. Śmiertelność pozostaje wysoka, szczególnie dla pacjentów cierpiących na postać ciężką. U większości pacjentów, którzy osiągają dłuższy czas przeżycia występują upośledzenie rozwoju różnego stopnia i powikłania neurologiczne. Do powikłań występujących w przebiegu acydurii propionowej należą: niepełnosprawność intelektualna, neuropatia wzrokowa, kardiomiopatia, zespół wydłużonego QT, zapalenie trzustki, zapalenie skóry oraz zaburzenia immunologiczne.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

##### Leczenie

Podstawę leczenia stanowi odwrócenie katabolizmu poprzez zaprzestanie podaży białek i włączenie dożylnych płynów zawierających niebiałkowe źródło kalorii. W leczeniu hiperamonemii stosuje się benzoesan sodu, karbamyloglutaminian lub hemodializy.

Leczenie żywieniowe, a w szczególności ograniczenie spożycia białka ma kluczowe znaczenie w przewlekłym leczeniu pacjentów z acydurią propionową. Należy regularnie monitorować wzrastanie pacjentów.



W detoksyfikacji stosuje się suplementację karnityną. Unikanie i właściwe leczenie epizodów dekomensacji metabolicznej wraz z odpowiednim leczeniem przewlekłym poprawia ostateczną sprawność intelektualną pacjentów, zapobiega upośledzeniu umysłowemu oraz zaburzeniom zachowania.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

### Rokowanie

Wczesne wykrycie i leczenie prowadzą do spadku śmiertelności w pierwszym roku życia i zwiększa przeżycie we wczesnym dzieciństwie. Dzięki zastosowaniu leczenia można uniknąć ostrych przełomów z hiperamonemią, co zmniejsza ryzyko zgonu oraz wystąpienia upośledzenia umysłowego i niedowładów (zespołu pozapiramidowego). Jednakże odsetek pacjentów z zaburzeniami rozwoju poznawczego wśród pacjentów z acydurią propionową wciąż pozostaje wysoki. Wpływ wczesnej transplantacji wątroby na dalsze rokowanie nadal nie jest w pełni wyjaśniony i konieczne są dalsze badania.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

## 3.1.2. Acyduria glutarowa typu 1

### Definicja

Acyduria glutarowa typu 1 (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA1) (ICD-10: E71.3), zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

### 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 glutarylokarnityny w płynach ustrojowych.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

### Epidemiologia

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

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

### Obraz kliniczny

U 75% chorych na GA1 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. mies. 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 prążkowie z ciężką wtórną dystonią, a także czasem z krwotokiem podtwardówkowym i siatkówki. Acyduria glutarowa typu 1 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: Raport nr OT.4311.2.2019

### Diagnostyka

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 glutarylokarnityny w ilościowej analizie kwasów organicznych w moczu, przy wykorzystaniu chromatografii gazowej ze spektrometrią mas lub tandemowej spektrometrii masowej (diagnostyka acylokarnityny).

Często GA1 jest rozpoznawane błędnie. Rozpoznanie różnicowe obejmuje m.in. zapalenie mózgu, zespół Reye'a, rodzinną niemowlęcą obustronną martwicę zlokalizowaną w prążkowie, 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 jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Źródło: MZ, Raport nr OT.4311.2.2019

### Leczenie

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 lekiem stosowanym w GA1 jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach. L-karnityna ma działanie odtruające, 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: Raport nr OT.4311.2.2019

### Rokowanie

Rokowanie jest zależne od szybkości rozpoznania choroby oraz od podjętego leczenia. Obecnie acydurię glutarową typu 1 klasyfikuje się jako chorobę neurometaboliczną, którą można leczyć.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

## 3.1.3. Acyduria glutarowa typu 2

### Definicja

Acyduria glutarowa typu II (ang. *glutaric aciduria type 2*, *glutaric acidemia type 2*), nazywana również niedoborem dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (ang. *multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency*, *MAD deficiency*, *MADD*), jest ultraradkimi zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych i aminokwasów. Choroba jest klinicznie heterogenna, od ciężkiej postaci noworodkowej, do łagodnej u dzieci i dorosłych.

Źródło: NORD 2019, orpha.net 2014

### Etiologia i patogenez

Niedobór MAD jest spowodowany mutacjami w genach *ETFA* (15q23-q25), *ETFB* (19q13.3-q13.4) i *ETFDH* (4q32-q35), kodujących podjednostki alfa i beta flawoproteiny przenoszącej elektrony (ang. *electron transfer flavoprotein*, *ETF*) i oksydoreduktazy ETF-koenzym Q. Uszkodzenie jednej z tych flawoprotein powoduje upośledzenie  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych.

Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, możliwe jest poradnictwo genetyczne.

Źródło: NORD 2019, orpha.net 2014

### Epidemiologia

Częstotliwość występowania szacuje się na 1:200 000 urodzeń, ale istnieją znaczne różnice między krajami i grupami etnicznymi. Nie odnotowano różnic w częstości występowania między płciami.

Źródło: NORD 2019, orpha.net 2014

### Obraz kliniczny

Rozróżnia się trzy postaci choroby, na podstawie ogólnych fenotypów:

1. początek choroby w okresie noworodkowym z obecnością wad wrodzonych (postać ciężka) – najczęściej wcześniaki, u których w pierwszej dobie życia stwierdza się ciężką hipoglikemię nieketotyczną, hipotonię,

hepatomegalię i ciężką kwasicę metaboliczną. Obserwuje się dysplastyczne nerki z licznymi torbielami, dysmorfie twarzy (nisko osadzone uszy, wysokie czoło, hiperteloryzm i hipoplastyczną środkową część twarzy), kardiomiopatię, stopę łyżwiastą i wady zewnętrznych narządów płciowych. Zgon zwykle następuje w pierwszym tygodniu życia.

2. początek choroby w okresie noworodkowym bez wad wrodzonych (postać ciężka) – pierwsze objawy pojawiają się w ciągu pierwszych 24-48 godzin życia. Występuje hipotonia, tachypnoe (przyspieszona częstość oddechów), hepatomegalia, wady nerek, nieprzyjemny zapach spoconych stóp, kwasica metaboliczna i hipoglikemia hipoketotyczna. Większość chorych umiera w pierwszym tygodniu lub tygodniach życia, ale opisano przypadki przeżyć kilkumiesięcznych (zgony z powodu ciężkiej kardiomiopatii).
3. późny początek choroby i/lub łagodna postać – występuje szerokie spektrum objawów, najczęściej choroba zaczyna się od nawracających napadów wymiotów, kwasicy metabolicznej i hipoglikemii hipoketotycznej (z lub bez problemów kardiologicznych) w pierwszych miesiącach życia, chociaż może wystąpić w wieku młodzieńczym lub dojrzałym, w postaci ostrej choroby przypominającej zespół Reye'a, z kwasicą ketonową i miopatią ze spichrzeniem lipidów. Ta grupa często odpowiada na leczenie ryboflawiną.

Źródło: NORD 2019, orpha.net 2014

### Diagnostyka

Badanie moczu: analiza kwasów organicznych zwykle wykazuje różne kombinacje podwyższonych stężeń kwasów dikarboksylogowych, kwasu glutarowego, kwasu etylomalonowego, 2-hydroksyglutaranu i koniugatów glicyny. Badanie krwi: w profilu pochodnych acylogowych karnityny – podwyższona zawartość związków o długości łańcucha C4-C18, jednak u części chorych może wystąpić znaczny niedobór karnityny, co ograniczy stopień nasilenia tego objawu. Po inkubacji fibroblastów pobranych od pacjenta z kwasem palmitynowym, analiza ciągu beta-oksydacji kwasów tłuszczowych i stężenia pochodnych acylogowych karnityny zwykle daje nieprawidłowe wyniki. Potwierdzenie rozpoznania można uzyskać jedynie przez badanie genetyczne – analizę mutacji.

Źródło: NORD 2019, orpha.net 2014

### Leczenie

Postępowanie obejmuje ograniczenie spożycia tłuszczu i białek i stosowanie diety wysokowęglowodanowej. Konieczne są regularne posiłki (unikanie okresów głodu). Należy również unikać sytuacji, które mogą wywołać dekompensację metaboliczną. Przy pierwszych objawach należy wdrożyć protokół ratunkowy. U niektórych pacjentów skuteczne są suplementacja ryboflawiną (100-400 mg/dobę) i koenzymem Q10. Badane jest stosowanie 3-hydroksymaślanu.

Źródło: van Rijt 2020, orpha.net 2014

### Rokowanie

Postać noworodkowa jest śmiertelna. Rokowanie przy łagodniejszych typach jest lepsze.

Źródło: orpha.net 2014

## 3.1.4. Acyduria metylomalonowa

### Definicja

Acyduria metylomalonowa (ang. *methylmalonic aciduria*, MMA) (ICD-10: E71.1) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

### Etiologia i patogeneza

Acyduria metylomalonowa wywołana jest niedoborem (lub brakiem) enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów lub jego kofaktora – kobalaminy (witamina B12).

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

## Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000, a 1:61 000 urodzeń.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

## 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), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci.

Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

## Diagnostyka

Diagnoza zazwyczaj ma miejsce podczas pierwszego epizodu dekompensacji w okresie noworodkowym, który może przypominać sepsę i objawiać się obniżonym apetytem, wymiotami, letargiem, śpiączką lub śmiercią w przypadku braku efektywnego leczenia. Rozpoznanie opiera się na prezentacji klinicznej i na analizie kwasów organicznych (wysokie stężenie kwasu propionowego i metylomalonowego) w osoczu i/lub moczu za pomocą chromatografii gazowo-cieczowej i spektrometrii masowej. 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 2019-2022.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

## Leczenie

Ponieważ choroba związana jest z epizodami dekompensacji metabolicznej, czyli nagłymi pogorszeniami stanu zdrowia, konieczne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Polega ono na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo-gazometrycznych. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę.

Epizodom dekompensacji towarzyszy hiperamonemia, przy której wytyczne rekomendują podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesu sodu, fenylomaślanu sodu, octanu fenylu) lub rozważenie podania kwasu kargluminy. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania.

Po ustabilizowaniu stanu pacjenta konieczne jest prowadzenie przez niego ścisłej diety, która polega na minimalizacji spożycia białka naturalnego, włączenie mieszanek zawierających jego suplement oraz podawanie karnityny.

W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby i/lub nerki.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

## Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby. Rokowania są ogólnie słabe pomimo pozornie skutecznej terapii dietą niskobiałkową i karnityną, z wyjątkiem form MMA reagujących na witaminę B12 (głównie MMA cblA), które, jeśli zostaną zdiagnozowane i leczone w odpowiednim czasie mają lepsze rokowania.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019

### 3.1.5. Hiperamonemia pierwotna

#### Definicja

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu  $>50 \mu\text{mol/l}$  ( $>100 \mu\text{mol/l}$  u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu mocznikowego (ang. *urea cycle*

*disorders*, UCD). Przyczyny mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl mocznikowy). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły.

Źródło: Häberle 2019

### Etiologia i patogenezę

Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu mocznikowym. Opisano kilka typów niedoborów enzymów prowadzących do występowania następujących chorób:

- acyduria argininobursztynianowa – niedobór liazy argininobursztynianowej (ALS), powodowany mutacjami w genie *ASL* (7q11.21), kodującym liazę argininobursztynianową. Enzym ten katalizuje przemianę kwasu argininobursztynowego w argininę i fumaran podczas czwartego etapu cyklu mocznikowego. Wady na tym etapie cyklu mocznikowego prowadzą do gromadzenia się w osoczu amoniaku, kwasu argininobursztynowego, cytruliny i kwasu orotowego w moczu oraz do niedoboru argininy w osoczu.
- cytrulinemia – niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS); wynik mutacji w genie *ASS1* zlokalizowanym na chromosomie 9q34.11, charakteryzuje się wysokim stężeniem amoniaku i cytruliny w surowicy;
- niedobór syntazy karbamoilofosforanowej 1 (CPS1) – wynik mutacji w genie *CPS1* (2p34), kodującym syntetazę karbamoilofosforanową I (CPS1), enzym znajdujący się w macierzy mitochondrialnej hepatocytów i komórek nabłonkowych błony śluzowej jelit, który katalizuje pierwszy etap ureagenezy;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – powodowany mutacją w genie *OTC* (Xp21.1), kodującym enzym odpowiedzialny za katalizowanie syntezy cytruliny (w wątrobie i jelicie cienkim) z fosforanu karbamoilu i ornityny. Mutacje, które całkowicie znoszą aktywność OTC, prowadzą do ciężkiej postaci noworodkowej, natomiast mutacje prowadzące do zmniejszonej aktywności OTC skutkują fenotypami o późnym początku. Jedyne zaburzenie sprzężone z płcią, około 20% nosicielek wadliwego genu ma objawy.
- argininemia – niedobór arginazy 1 (ARG1); wynik mutacji w genie *ARG1*, powodujący całkowity lub częściowy niedobór enzymu w wątrobie i czerwonych krwinkach. Brak arginazy powoduje nadmierne gromadzenie się amoniaku (hiperamonemia) we krwi oraz argininy (hiperarginemia) we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym. Nielezione dzieci mogą wykazywać drgawki, spastyczność, niski wzrost i niepełnosprawność intelektualną.
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – powodowany mutacją zlokalizowaną w genie *NAGS* (17q21.31). Produkt *NAGS*, N-acetyloglutaminian (NAG) jest allosterycznym aktywatorem CPS1. Niedobór NAGS może być wtórny – wynikający z zaburzeń związanych z metabolizmem kwasów organicznych, wadami metabolizmu kwasów tłuszczowych lub leczenia kwasem walproinowym;
- zespół hiperornitynemii, hiperamonemia, homocytrulinemia (zespół HHH) – powodowany mutacjami w genie *SLC25A15* (13q14), kodującym mitochondrialny transporter ornityny 1 (ORNT1), który jest kluczowy w transporcie ornityny przez błonę mitochondrialną, syntezie białek mitochondrialnych, metabolizmie argininy i lizyny oraz syntezie poliamin. Całkowity lub częściowy niedobór powoduje hiperornitynemię, hiperamonemię i homocytrullinurię. U pacjentów z całkowitym niedoborem ORNT1 ciężka hiperamonemia występuje w okresie noworodkowym, natomiast u chorych z częściowym niedoborem pojawia się później (od okresu niemowlęctwa do dorosłości).

Poza niedoborem OTC, który jest chorobą sprzężoną z płcią, wszystkie zaburzenia cyklu mocznikowego są dziedziczone autosomalnie recesywnie.

Źródło: orpha.net 2019, NORD 2019

### Epidemiologia

Częstość występowania hiperamonemii pierwotnej szacuje się na 1:35 000 – 1:69 000 żywych urodzeń. Częstość występowania poszczególnych niedoborów szacuje się na:

- acyduria argininobursztynianowa (ALS) – 1:70 000 – 1:218 000 na świecie;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – 1:57 000 urodzeń;
- niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1) – 1:526 000 – 1:1 300 000 żywych urodzeń;
- niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC) – 1:50 000 – 1:113 000 żywych urodzeń;
- niedobór arginazy 1 (ARG1) – ok. 1:300 000 – 1:1 000 000;

- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – choroba ultra rzadka, do 2020 roku opisano ok.100 przypadków, częstotliwość szacuje się na mniej niż 1:2 000 000<sup>1</sup>
- zespół HHH – dotychczas (dane do roku 2019) w literaturze opisano około 100 przypadków, jednak w Kanadzie, w północnym Saskatchewan częstość występowania w lokalnej populacji szacuje się na 1:1 550 żywych urodzeń, ze względu na efekt założyciela.

Źródło: orpha.net 2019, Häberle 2019, NORD 2019

### Obraz kliniczny

Objawy kliniczne w zaburzeniach cyklu mocznikowego mogą mieć przebieg ostry, przewlekły i występować z przerwami, o różnym nasileniu od lekkich, ustępujących samoistnie do bardzo ciężkich. Mogą pojawić się w każdym wieku, choć najczęściej ma to miejsce w okresie noworodkowym. Charakterystycznym objawem jest przełom hiperamonemiczny, do którego dochodzi podczas silnego dla organizmu stresu (np. poród, epizody kataboliczne, przeciążenie białkami, przyjęcie niektórych leków).

Większość objawów jest niespecyficzna i obejmuje w przypadkach (wyróżniono najczęstsze):

- ostrych: **zaburzenia świadomości (od letargu i senności do śpiączki) zbliżone do objawów zapalenia mózgu lub zatrucia narkotykami; ostrą encefalopatię; napady drgawek i ataksja** (często przy zaburzeniach świadomości); epizody udaropodobne; przemijająca utrata wzroku; **wymioty i brak apetytu**; niewydolność wątroby, koagulopatia (szczególnie w niedoborze OTC i zespole HHH); **niewydolność wielonarządowa; niewydolność krążenia obwodowego; objawy psychiatryczne (omamy, paranoja, zmiany emocjonalne lub osobowości); „psychoza poporodowa”; u noworodków: obraz kliniczny podobny do posocznicy, labilność temperatury, niewydolność oddechowa, hiperwentylacja;**
- przewlekłych: **dezorientacja, letarg, zawroty głowy; bóle głowy, migreny, drżenie, ataksja, dysartia (zaburzenia wymowy), asteriksje (obustronne drżenie / trzępotanie dłoni u dorosłych); trudności w uczeniu się, zaburzenia poznawcze;** padaczka; płasawica, porażenie mózgowe; przedłużająca się korowa utrata wzroku; postępująca diplegia spastyczna lub porażenie czterokończynowe rozpoczynające się w dzieciństwie (opisane w niedoborze ARG1 i zespole HHH); **niechęć do spożywania białka, samodzielnie wybierana dieta niskobiałkowa; nawracający ból brzucha, wymioty; nieprawidłowy rozwój; powiększona wątroba, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych; objawy psychiatryczne: nadpobudliwość, zmiany nastroju, zmiany w zachowaniu, agresja;** skłonność do samookaleczania; objawy podobne do autyzmu; delikatne włosy (głównie w niedoborze ASL); zapalenie skóry; **epizodyczny charakter objawów;** specyficzny fenotyp neuropsychologiczny u heterozygot płci żeńskiej w niedoborze OTC.

Do potencjalnych wyzwalaczy przełomów hiperamonemicznych zalicza się: poród (dla dziecka), okres poporodowy (dla matki, szczególnie u kobiet z niedoborem OTC), infekcje, gorączkę, wymioty, krwawienie z przewodu pokarmowego lub wewnętrzne, obniżone spożycie energii lub białek (np. głodzenie podczas przygotowania do operacji), zabiegi w znieczuleniu ogólnym, długotrwałe lub intensywne ćwiczenia fizyczne, nietypowe (wysokie) obciążenie białkiem (np. podczas grillowania, przy żywieniu pozajelitowym) oraz stosowanie chemioterapii, dużych dawek glikokortykosteroidów, leków takich jak: walproinian, L-asparaginaza/pegaspargaza, topiramata, karbamazepina, fenobarbiton, fenytoina, prymidon, furosemid, hydrochlorotiazyd i salicylany.

Źródło: Häberle 2019

### Diagnostyka

Zaburzenia cyklu kwasu mocznikowego diagnozuje się w oparciu o wyniki kliniczne i specyficzne zaburzenia metaboliczne:

- acyduria argininobursztynianowa (ALS) – w osoczu: podwyższone stężenie cytruliny (200-300  $\mu\text{mol/l}$ ) i amoniaku (>150  $\mu\text{mol/l}$ ), podwyższony poziom kwasu argininobursztynowego (5-110  $\mu\text{mol/l}$ ) w osoczu lub w moczu;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – w osoczu: podwyższone stężenie cytruliny i amoniaku;
- niedobór syntazy 1 karbamoilofosforanowej (CPS1) – w moczu: normalne lub niższe stężenie kwasu orotowego, w osoczu: podwyższone stężenie glutaminy, niskie stężenia cytruliny i argininy, podwyższona aktywność aminotransferaz, ciężka hiperamonemia;

<sup>1</sup> Kenneson A, Singh RH. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. Orphanet J Rare Dis. 2020 Oct 9;15(1):279. doi: 10.1186/s13023-020-01560-z. PMID: 33036647; PMCID: PMC7545900.

- niedobór karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC) – w moczu: podwyższone stężenie kwasu orotowego, w osoczu: podwyższone stężenie glutaminy, niskie stężenia cytruliny i argininy, w przypadku encefalopatii stężenie amoniaku zwykle wysokie (>200 µmol/l);
- niedobór arginazy 1 (ARG1) – niewykrywalna aktywność arginazy w czerwonych krwinkach;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – wykazanie obniżonej aktywności NAGS;
- zespół HHH – w moczu: podwyższone stężenia kwasu orotowego, homocytruliny i uracylu, w osoczu: podwyższone stężenia poliamin, ornityny, glutaminy, alaniny i transaminaz wątrobowych, podwyższone stężenie epizodyczne lub po posiłku.

Diagnozę potwierdza się badaniami genetycznymi.

Źródło: orpha.net 2019, NORD 2019

### Leczenie

Celem jest utrzymywanie normalnego stężenia amoniaku we krwi. Leczenie polega na stosowaniu diety niskobiałkowej (ograniczającej podaż naturalnego białka i uzupełnianej wskazanymi aminokwasami) oraz, w zależności od konkretnego schorzenia, suplementacja i farmakoterapia. Pacjenci powinni być pod stałą, specjalistyczną opieką lekarzy i dietetyków oraz regularnie monitorować stężenie amoniaku we krwi (dodatkowo innych parametrów, charakterystycznych dla choroby). W okresach stresu dla organizmu (ciąża, zabieg chirurgiczny, inne choroby, zakażenia, itp.) należy wdrożyć postępowanie awaryjne oparte o wysokoenergetyczne napoje/wlewy dożylnie (najczęściej roztwory węglowodanów), w celu odwrócenia katabolizmu i uniknięcia ciężkich powikłań. Możliwe jest również dodanie tłuszczu, elektrolitów i insuliny oraz stosowanie tzw. wymiataczy azotu (np. benzoesan sodu, fenylomaślan sodu, glicerol). Jeżeli nie uda się opanować hiperamonemii w taki sposób lub dojdzie do śpiączki hiperamonemicznej, niezbędne jest przeprowadzenie hemodializy lub hemofiltracji. Należy zachować szczególną ostrożność w celu zmniejszenia ryzyka uszkodzenia neurologicznego (obserwacja EEG i, jeśli to konieczne, leczenie napadów). W niektórych przypadkach konieczne jest przeszczepienie wątroby, co wspiera ograniczenie hiperamonemii, ale nie odwraca powikłań neurologicznych, jeśli już do nich doszło. Szczególne wskazania:

- acyduria argininobursztynianowa (ALS) – suplementacja argininy, nadciśnienie tętnicze można leczyć, uzupełniając niedobór tlenu azotu;
- niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS) – alternatywnym sposobem usuwania azotu może być arginina, wskazana kontrola ciśnienia wewnątrzczaszkowego;
- niedobór syntazy 1 karbamoilfosforanowej (CPS1) – suplementacja cytruliny i argininy, należy unikać kwasu walproinowego;
- niedobór karbamoiltransferazy ornitynowej (OTC) – należy unikać walproinianu i haloperydolu;
- niedobór arginazy 1 (ARG1) – wykluczyć z diety argininę, napady leczy się fenobarbitem lub karbamazepiną, należy unikać kwasu walproinowego;
- niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) – codzienne podawanie N-karbamyl-L-glutaminianu (NCLG, kwas kargluminowy), strukturalnego analogu NAG, który aktywuje CPS1;
- zespół HHH – suplementacja cytruliny lub argininy.

Źródło: orpha.net 2019, NORD 2019

### Rokowanie

Rokowanie zależy od ciężkości choroby, ale raczej jest niekorzystne. Wczesna diagnoza, odpowiednie prowadzenie i leczenie epizodów hiperamonemii pozwalają uniknąć powikłań. Mimo to długotrwałe powikłania (tj. opóźnienie rozwoju, zaburzenia neurologiczne, choroby wątroby) są dość częste i mają negatywny wpływ na jakość i długość życia.

Źródło: orpha.net 2019

### 3.1.6. Deficyt LCHAD

#### Definicja

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. *long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency*) (ICD-10: E71.3) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Etiologia i patogenez

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

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Epidemiologia

Częstość występowania deficytu LCHAD oceniono na 0,8:10 000 na terenie UE. W Finlandii oszacowano tę częstość na 1:62 000 ciąż. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten jest prawdopodobnie dużo niższy. Według danych dostępnych na stronie orpha.net<sup>2</sup> światową częstość występowania ocenia się na 1:250 000, jednak w krajach basenu Morza Bałtyckiego jest ona wyższa. Szacuje się, że częstość występowania wynosi 1:120 000 urodzeń w Polsce i 1:20 000 urodzeń na Pomorzu.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020, orpha.net 2014

#### Obraz kliniczny

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

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Diagnostyka

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

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Leczenie i rokowanie

Podstawą leczenia jest unikanie przedłużonego głodu oraz odpowiednia dieta. Postępowanie lecznicze w okresach zaostrzeń jest podobne do stosowanego w innych zaburzeniach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Podaje się 10% roztwór glukozy dożylnie, aby utrzymać stężenie glukozy powyżej 100 mg% (5,55 mmol/l). To postępowanie zwiększa wyrzut insuliny i w ten sposób przerywa lipolizę (uwalnianie

<sup>2</sup> Orpha.net: Long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=3555&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=LCHAD-deficiency&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiency&title=Long%20chain%203-hydroxyacyl-CoA%20dehydrogenase%20deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3555&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=LCHAD-deficiency&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Long-chain-3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase-deficiency&title=Long%20chain%203-hydroxyacyl-CoA%20dehydrogenase%20deficiency&search=Disease_Search_Simple) (data dostępu: 17.02.2021 r.)



triglicerydów) z tkanek. Drugim efektem stosowania glukozy jest zablokowanie spirali beta-oksydacji w mitochondriach mięśni i wątroby. U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stosuje się także suplementację L-karnityną. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średniołańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii pochodzącej z tłuszczów w niedoborach LCHAD.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

### 3.1.7. Deficyt VLCAD

#### Definicja

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. *very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency*) (ICD-10: E71.3) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych).

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Etiologia i patogeneza

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

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Epidemiologia

Szacuje się, iż częstość występowania deficytu VLCAD wynosi ok.1:40 000 do 1:110 000 żywych urodzeń. Na stronie internetowej orpha.net<sup>3</sup> zamieszczono informację, iż na świecie zostało zaraportowanych 400 przypadków deficytu VLCAD (nie podano okresu, w jakim zbierano powyższe dane). Częstość występowania deficytu w Niemczech wynosi 1:50 000.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Obraz kliniczny

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

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

#### Diagnostyka

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

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

Wartościowym testem przesiewowym w celu stwierdzenia zaburzeń beta-oksydacji jest ocena stopnia uwalniania dwutlenku węgla lub wody ze znakowanego palmitynianu we krwi obwodowej. Dalsze postępowanie diagnostyczne ma na celu potwierdzenie pierwotnego charakteru zaburzenia beta-oksydacji i lokalizację defektu

<sup>3</sup> Orpha.net: Very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=8768&Disease\\_Search\\_diseaseGroup=vLCAD-deficiency&Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Very-long-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiency&title=Very%20long%20chain%20acyl-CoA%20dehydrogenase%20deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8768&Disease_Search_diseaseGroup=vLCAD-deficiency&Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Very-long-chain-acyl-CoA-dehydrogenase-deficiency&title=Very%20long%20chain%20acyl-CoA%20dehydrogenase%20deficiency&search=Disease_Search_Simple) (data dostępu: 17.02.2021 r.)

enzymatycznego. Badania te najlepiej wykonywać w okresie między napadami. Polegają one na oznaczeniu aktywności poszczególnych enzymów w limfocytach lub hodowanych fibroblastach skóry.

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

### Leczenie i rokowanie

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

Źródło: Raport nr OT.4311.1.2020

## 3.2. Liczebność populacji

W celu oszacowania populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami: acyduria propionowa, acyduria glutarowa, acyduria metylomalonowa, hiperamonemia pierwotna, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD.

Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 1. Liczebność populacji z analizowanymi wskazaniami oraz liczebność populacji, w której oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją, na podstawie opinii ekspertów**

Wskazanie	dr n. med. Dariusz Rokicki Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”			dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
acyduria propionowa	7 <sup>A</sup>	1-3 <sup>B</sup>	wszyscy <sup>B</sup>	150-200 <sup>B</sup>	bd	10-15 osób na stałe, ok. 50-70% doraźnie <sup>B</sup>
acyduria glutarowa	8 <sup>A</sup>	1-3 <sup>B</sup>	wszyscy <sup>B</sup>			
acyduria metylomalonowa	7 <sup>A</sup>	1-2 <sup>B</sup>	wszyscy <sup>B</sup>			
hiperamonemia pierwotna	20 <sup>A</sup>	10 <sup>B</sup>	około 50% <sup>B</sup>			
deficyt LCHAD	17 <sup>A</sup>	5 <sup>B</sup>	wszyscy w okresie dzieciństwa <sup>B</sup>			
deficyt VLCAD	3 <sup>A</sup>	3-5 <sup>B</sup>	wszyscy w okresie dzieciństwa <sup>B</sup>			

<sup>A</sup> pod opieką Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych

<sup>B</sup> szacunki własne

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianej technologii

<b>Nazwa produktu, postać i dawka</b>	S.O.S. 10, proszek do rozpuszczenia w wodzie, saszetki á 21 g, 30 saszetek S.O.S. 15, proszek do rozpuszczenia w wodzie, saszetki á 31 g, 30 saszetek S.O.S. 20, proszek do rozpuszczenia w wodzie, saszetki á 42 g, 30 saszetek S.O.S. 25, proszek do rozpuszczenia w wodzie, saszetki á 52 g, 30 saszetek				
<b>Skład</b>	suszony syrop glukozowy				
<b>Wartość odżywcza</b>	Patrz tabela 3.				
<b>Wskazania</b>	Środek stosowany doraźnie w sytuacjach awaryjnych (ang. <i>emergency regimen</i> ) w postępowaniu dietetycznym w przypadkach wrodzonych wad metabolizmu. Przeznaczony do stosowania wyłącznie u pacjentów z potwierdzonymi wrodzonymi wadami metabolizmu, pod ścisłą kontrolą lekarza lub dietetyka.				
<b>Droga podania</b>	Doustna				
<b>Dawkowanie</b>	Ustalone przez lekarza lub dietetyka, w zależności od wieku, masy ciała i stanu klinicznego pacjenta.				
	<b>Produkt</b>	<b>Pojemność [g]</b>	<b>Objętość po przygotowaniu</b>	<b>Końcowe stężenie węglowodanów</b>	<b>Rekomendowana grupa wiekowa*</b>
	S.O.S. 10	21	200 ml	10%	< 1 r.ż.
	S.O.S. 20	31		15%	1 – 2 r.ż.
	S.O.S. 30	42		20%	2 – 10 r.ż.
S.O.S. 40	52	25%		> 10 r.ż.	
* rekomendacja producenta, dawkowanie zależy od indywidualnego zapotrzebowania pacjenta					
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflor USA, LLC. 1007 US Highway 202/206, Building JR-2 Bridgewater, NJ 08807				

Źródło: ulotka S.O.S.

Tabela 3. Wartość odżywcza środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S.

Składniki		Na 100 g	Rozpuszczone w 200 ml wody			
			S.O.S. 10 (saszetka 21 g)	S.O.S. 15 (saszetka 31 g)	S.O.S. 20 (saszetka 42 g)	S.O.S. 25 (saszetka 52 g)
Wartość energetyczna	kcal	380	80	120	160	200
	kJ	1615	339	510	678	850
Osmolalność [mOsm/kg]		-	122	189	280	390
Tłuszcze [g]		0	0	0	0	0
- w tym kwasy tłuszczowe nasycone [g]		0	0	0	0	0
Węglowodany [g]		95	20	30	40	50
- w tym cukry proste [g]		9,0	1,9	2,8	3,8	4,7
Białko [g]		0	0	0	0	0
Sól [g]		<0,05	<0,01	<0,015	<0,02	<0,025
<b>Składniki mineralne</b>						
Sód	mg	<20	<4	<6	<8	<10
	mmol	<0,9	<0,2	<0,3	<0,4	<0,5
Chlorek	mg	<40	<8	<12	<17	<21
	mmol	<1,1	<0,2	<0,3	<0,5	<0,6

Składniki		Na 100 g	Rozpuszczone w 200 ml wody			
			S.O.S. 10 (saszетка 21 g)	S.O.S. 15 (saszетка 31 g)	S.O.S. 20 (saszетка 42 g)	S.O.S. 25 (saszетка 52 g)
Potas	mg	<30	<6	<9	<13	<16
	mmol	<0,8	<0,2	<0,2	<0,3	<0,4

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych.

Tabela 4 Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert		dr n. med. Dariusz Rokicki Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”	dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	acyduria propionowa	dieta z ograniczeniem białka, Carbaglu	<p>Pacjenci na co dzień wymagają stosowania odpowiedniej dla danej choroby diety, która zawsze jest starannie indywidualnie ustalana przez dietetyka dla danego pacjenta – wymaga wzięcia pod uwagę aktualnego stanu klinicznego pacjenta, jego masy ciała, wzrostu, dynamiki wzrastania, wyników badań, trybu życia, aktywności fizycznej itd. (...)</p> <p>Tak więc, jednym z kluczowych działań w terapii pacjentów z tymi chorobami jest odpowiedni bilans energetyczny z koniecznością (i możliwością) interwencji polegającej na odpowiednio wczesnej podaży bezpiecznych kalorii w każdej sytuacji zwiększającej zapotrzebowanie energetyczne (każda infekcja, stan podgorączkowy, gorączka, sytuacja stresowa, zwiększony wysiłek fizyczny itp.) lub wynikającej z chwilowej zmniejszonej podaży innych produktów (opóźnienie spożycia posiłku z powodu stania w korku, wydłużonej kolejki w sklepie czy u lekarza POZ, przygotowania do badania USG itp.). Każdy pacjent (w przypadku dzieci – ich rodzice) informowani są o konieczności jak najwcześniejszego (bezpośrednio po zidentyfikowaniu jednej z takich sytuacji, nawet przed skontaktowaniem się z lekarzem prowadzącym lub lekarzem POZ) włączenia dodatkowych, bezpiecznych kalorii – w przypadku obu tych grup chorób źródłem takich kalorii są węglowodany.</p> <p>W przypadku noworodków i niemowląt, nasilonego problemu chorobowego czy wymiotów jedynym postępowaniem są dożylnie wlewy glukozy w warunkach szpitalnych równoległe do prowadzenia leczenia przyczynowego dołączającego się do wrodzonej wady metabolizmu problemu chorobowego.</p> <p>(...) sądzę, że część pacjentów wypracowała własne sposoby postępowania doraźnego oparte o domowo wykonywane (niewystandaryzowane: zagrożenie zbyt małą zawartością węglowodanów, lub zbyt dużym stężeniem zagrażającym wymiotami) roztwory glukozy, maltodekstryny (np. Fantomalt) czy cukru, bądź ma dość stabilny przebieg choroby.</p>
	acyduria glutarowa	dieta z ograniczeniem białka	
	acyduria metylomalonowa	dieta z ograniczeniem białka, hydroksokobalamina, Carbaglu	
	hiperamoniemia pierwotna	dieta z ograniczeniem białka, benzoesan sodu, Carbaglu (tylko deficyt NAGS), przeszczepienie wątroby	
	deficyt LCHAD	dieta z ograniczeniem tłuszczów, karnityna	
	deficyt VLCAD	dieta z ograniczeniem tłuszczów, karnityna	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		Nie ma problemów. Carbaglu dostępny jako dostęp ratunkowy.	Należy zauważyć także, że w Polsce niezbędne do prowadzenia leczenia dietetycznego u tych pacjentów produkty niskobiałkowe (w zaburzeniach aminokwasowych) czy niskotłuszczowe (w zaburzeniach spalania tłuszczów o długim i bardzo długim łańcuchu) nie są refundowane dla pacjentów z pieniędzy publicznych. Refundacji podlegają inne preparaty sprowadzane na import docelowy będące niezbędnym elementem leczenia dietetycznego, ale są to nadal wydatki

Ekspert	dr n. med. Dariusz Rokicki Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”	dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
		ponoszone przez pacjentów przewlekłe. Dziecko chore z taką wrodzoną wadą metabolizmu w rodzinie oznacza również przygotowywanie podwójnych zestawów posiłków na co dzień, regularne wizyty kontrolne w placówkach specjalistycznych, rehabilitacyjnych i edukacyjnych co wiąże się także z nakładami finansowymi rodziny.
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach	<p>Temat złożony – opieka nad pacjentami z chorobami wrodzonymi / przewlekłymi. Pozwolę sobie nie wydawać opinii w tej sprawie, zważywszy, że od lat koncepcyjnie pracuję nad nią:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rada Ekspertów ds. Chorób Rzadkich Medycznej Racji Stanu</li> <li>• Ministerstwo Zdrowia (zapowiedziano: Narodowy Plan dla Chorób Rzadkich, Paszport Pacjenta, Fundusz Medyczny)</li> <li>• Zespół Chorób Rzadkich przy MZ</li> <li>• Krajowe Forum Orphan</li> <li>• Polskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Fenylketonurię i Choroby Rzadkie "Ars Vivendi"</li> <li>• i wiele innych</li> </ul>	-
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie znam kosztu preparatu, ale podejrzewam, że będzie horrendalnie wysoki. Na rynku jest dostępny Fantomalt, gdzie cena 400 g węglowodanów wynosi około 36 PLN. Ma dokładnie to samo zastosowanie.	<p>(...) Najczęściej konieczne jest przyjęcie co najmniej kilku torebek preparatu: jedna torebka S.O.S 10 to 80 kcal, S.O.S 15 to 120 kcal itd. Nastolatce należy podać w takich okolicznościach często około 500-700 dodatkowych kalorii.</p> <p>Należy zauważyć, że preparaty te nie zastąpią właściwie prowadzonego leczenia dietetycznego u pacjentów z tymi chorobami - są przede wszystkim elementem interwencji terapeutycznej doraźnej, chociaż u pojedynczych pacjentów ich podaż jest elementem stałym co wynika z trudności właściwego zbilansowania energetycznego diety najczęściej z powodu występującej w tych chorobach anoreksji, która znacznie utrudnia przewlekłe podawanie większej niż akceptowana przez pacjenta podaży doustnej pokarmów.</p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie widzę. Po zarejestrowaniu drenaż budżetu NFZ będzie odbywał się zgodnie z prawem.	Nie przewiduję nadużyć – trudno mi wyobrazić sobie stosowanie tych preparatów w innych celach: w diabetologii testy doustne obciążenia glukozą wystandaryzowane są na podaż szybko i łatwo dostępnej glukozy a dawka jej jest najczęściej rozważana indywidualnie przez aptekę (zastąpienie przez S.O.S. mało uzasadnione), a także nadmierna podaż węglowodanów łatwo przyswajalnych jest obecnie uważana za niewłaściwą (także w ogólnym poczuciu społecznym) i nie sądzę, że ktokolwiek chciałby używać ten preparat w celach pozamedycznych.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Nie.	-
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce	Pacjenci z innymi chorobami, którzy nie dostaną leczenia z powodu braku możliwości	-

Ekspert	dr n. med. Dariusz Rokicki Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”	dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<b>(tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>finansowania przeznaczonego na np. drogie węglowodany.</i>	
<b>Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych</b>	Wygodne opakowanie.	<p>(...) Wobec powyższego preparaty z grupy S.O.S. wpisują się dla tych grup pacjentów w wymogi bezpiecznych kalorii, będąc mieszaniną łatwo przyswajalnych węglowodanów, są ponadto przyjazne dla pacjentów zarówno w kontekście własności organoleptycznych (neutralne w smaku, pacjenci zgłaszają, że nie tak słodkie jak glukoza, która podana do picia w stężonych roztworach prowokuje nudności i wymioty) jak i możliwości przygotowania (każda torebka wymaga do rozpuszczenia szklanki tj 200ml wody aby dać wystandaryzowany co do stężenia, osmolarności i zawartości roztwór), torebki możliwe są do zabrania do tornistra czy plecaka. (...)</p> <p>Tak więc sądzę, że technologia ta (preparaty S.O.S.) powinna być finansowana ze środków publicznych dla pacjentów z różnymi rzadkim wrodzonymi wadami metabolizmu: wymienionymi, ale także innymi np. acydurią izowalerianową, chorobą syropu klonowego czy deficytem MCAD lub CACT.</p>
<b>Inne uwagi</b>	<p>Pierwotnie leczenie np. deficytu VLCAD polegało na regularnych posiłkach (u niemowląt Monogen) z ograniczeniem tłuszczów, podaży karnityny (suplement diety/środek spożywczy) i w doraźnie polimeru skrobi (najpopularniejszy preparat Fantomalt).</p> <p>Obecnie będzie to dieta jak dotychczas, L-karnityna w ramach programu lekowego, olej MCT na import docelowy (koszt x4 w stosunku do suplementów diety), preparat SOS doraźnie (ceny nie znam, zapewne będzie duża).</p> <p>Problem w tym, że brak jest (w oparciu o dostępne piśmiennictwo) jakichkolwiek przesłanek co do korzyści dla pacjentów z przykładowym def VLCAD (zarówno w leczeniu ostrym jak i przewlekłym) obecnie stosowanego leczenia.</p> <p>Powyzsze ma oczywiście charakter impresji własnej, ale wzrastające koszty leczenia nie wynikają z zastosowania nowych, przełomowych technologii i nie przekładają się na efekty leczenia, a wygoda z ich stosowania dla pacjentów może też być złudna, bo okupiona trudnościami z pozyskaniem preparatów – konieczność wizyty u lekarza, częstokroć w odległym ośrodku referencyjnym.</p>	-

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci (PTŻKD): <http://www.ptzkd.org/new/standardy-i-zalecenia/>
  - Polskiego Towarzystwa Dietetyki (PTD): <https://ptd.org.pl/>
- zagraniczne:
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI): <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
  - British Inherited Metabolic Disease Group (BIMDG): <https://bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN): <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN): <https://www.espghan.org/>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/>
  - Turning Research Into Practice (TRIP): <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 8-9.02.2021 r. wykorzystując słowa kluczowe: *management of / guidelines / treatment, propionic acidemia, methylmalonic aciduria, glutaric acidemia type-1, glutaric acidemia type-2, hyperammonemia, long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency, very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency*. Dodatkowo wykonano wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej.

Wnioskowane wskazania stanowią szeroką gamę zaburzeń metabolizmu, zarówno aminokwasów, jak i kwasów tłuszczowych. Ze względu na specyfikę wnioskowanego śsspz odstąpiono od opisywania całkowitego leczenia żywieniowego, skupiając się głównie na postępowaniu ratunkowym (awaryjnym), doustnym (dojelitowym) w warunkach poza szpitalnych, do którego przeznaczony jest preparat S.O.S.

Pomimo różnic w zaleceniach dotyczących postępowania żywieniowego w przypadku dobrego samopoczucia, podstawowe rekomendacje dotyczące postępowania w sytuacjach awaryjnych są tożsame – konieczne jest zapewnienie pożywienia wysokoenergetycznego (nawet powyżej normalnego zapotrzebowania energetycznego), co zapobiega katabolizmowi i promuje anabolizm.

Postępowanie awaryjne ma na celu spowolnienie i zatrzymanie szkodliwych przemian, które mogą prowadzić do dekompensacji metabolicznej, następnie komplikacji i poważnych powikłań. Powinno być wdrożone jak najszybciej po zaobserwowaniu niepokojących objawów i kontynuowane do momentu ich ustąpienia, jednak takie postępowanie nie może być prowadzone zbyt długo – nie jest to żywienie wypełniające normalne (dostosowane w zależności od schorzenia) zapotrzebowanie żywieniowe. Jeśli stan pacjenta, pomimo wdrożenia protokołu postępowania awaryjnego, pogarsza się, konieczne jest zgłoszenie do szpitala. Tak samo należy postąpić, jeśli pacjent odmawia przyjmowania napojów, występują trudne do opanowania wymioty i / lub biegunka lub jeśli poprawa nie następuje w ciągu 24-48 h.

Napój, jaki powinien stanowić podstawę postępowania awaryjnego, to roztwór łatwo przyswajalnych węglowodanów. W zależności od schorzenia może zostać wzbogacony o elektrolity (poprawa nawodnienia), tłuszcz (inne źródło energii) lub mieszanki aminokwasów. We wszystkich wytycznych wskazane jest przerwanie podawania naturalnych białek, jednak przerwa nie powinna być dłuższa niż 24-48 h, a ponowne wprowadzanie powinno odbywać się stopniowo. Bardzo ważne jest unikanie okresów głodu poprzez regularne karmienie, w postępowaniu awaryjnym co 2-3 godziny, zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy.

Większość wytycznych podaje podstawowy przepis na roztwór węglowodanów o odpowiednim stężeniu dostosowanym do wieku lub wagi pacjenta (szczególnie w przypadku małych dzieci). Jednakże często podkreślane jest, że są to ogólne wskazówki, zaś każdy pacjent ze schorzeniem metabolicznym powinien mieć opracowany indywidualny plan postępowania awaryjnego, dostosowany do wieku, wagi, zapotrzebowania energetycznego i stanu klinicznego danego pacjenta (decyzja dotycząca podawania tłuszczu, mieszanek aminokwasów, kontynuacja suplementacji i podawania leków).



Nie odnaleziono szczegółowych wytycznych postępowania w przypadku acydurii glutarowej typu 2. Odnaleziono jedynie wytyczne postępowania ratunkowego BIMDG, które są tożsame z postępowaniem w przypadku deficytów LCHAD i VLCAD, w związku z tym odstąpiono od ich opisywania niezależnie.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Acyduria metylomalonowa (MMA)/ propionowa (PA)</b>	
<p><b>Jurecki 2019 (USA)</b> <b>(aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2017)</b> <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne żywienia w przypadku PA:</b> <u>Strategie interwencji żywieniowych:</u> Podczas choroby, przy pierwszych objawach, należy bezzwłocznie wdrożyć postępowanie awaryjne, w celu zoptymalizowania dostarczania energii, zapobiegania katabolizmowi i promowania anabolizmu, aby utrzymać odpowiedni stopień nawodnienia i zminimalizować akumulację propionianu i amoniaku (rekomendacja: rzetelna; zastosowanie kliniczne: konieczność). Należy ograniczyć spożycie białka na maksymalnie 24-48 h, a następnie wprowadzać je do diety ponownie stopniowo (rekomendacja: słaba; zastosowanie kliniczne: konieczność). Jeśli zapotrzebowanie na białko nie jest (lub nie może być) spełnione przez naturalne białko, należy rozważyć wprowadzenie pokarmów medycznych o ograniczonej zawartości propiogennych aminokwasów (dojelitowych) lub wolnych od aminokwasów propiogennych mieszanek do karmienia pozajelitowego (dla pacjentów, którzy wymagają przedłużonego odpoczynku jelit), tak, aby wypełniały całkowite zapotrzebowanie na białko (rekomendacja: konsensus; zastosowanie kliniczne: konieczność). Stosowanie karmienia przez zgłębnik może być konieczne, aby zapewnić odpowiednie spożycie składników odżywczych i płynów, podawanie leków i skrócenie czasu między posiłkami (rekomendacja: rzetelna; zastosowanie kliniczne: warunkowe). U osób karmionych przez zgłębnik, należy zadbać o rozwój lub utrzymanie działania jamy ustnej (poprzez ćwiczenia, urządzenia do karmienia, itp.) (rekomendacja: słaba; zastosowanie kliniczne: konieczność). U pacjentów stabilnych metabolicznie, należy spełniać wymagania żywieniowe zgodne z grupą wiekową, dostosowane do indywidualnych potrzeb (rekomendacja: rzetelna; zastosowanie kliniczne: konieczność). Pacjentom należy zapewnić zindywidualizowany plan postępowania awaryjnego w przypadku łagodnych chorób o lekkich objawach i bez objawów jelitowych. Najważniejsze w postępowaniu awaryjnym jest ograniczenie spożycia białka na 24-48 h, zwiększenie podaży energii z węglowodanów i tłuszczów, zapewnienie odpowiedniego nawodnienia. Można opracować pokarm medyczny zgodny z tolerancją pacjenta. Należy monitorować objawy kliniczne i zapewnić kontakt z kliniką metaboliczną (rekomendacja: konsensus; zastosowanie kliniczne: konieczność). <u>Rekomendacja na podstawie jakości dowodów:</u> <i>Silna – korzyści wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej); jakość potwierdzających dowodów: doskonała/ dobra (stopień I/ II); w niektórych określonych okolicznościach można sformułować silną rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści zdecydowanie przeważają nad szkodami;</i> <i>Rzetelna – korzyści przewyższają szkody (lub szkody przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej), ale jakość dowodów jest niższa niż powyżej (stopień II / III); można sformułować rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wyższej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści przeważają nad szkodami;</i> <i>Słaba – jakość dowodów jest niska lub badania (stopień I, II lub III) wykazują nieznaczną przewagę jednego podejścia nad drugim;</i> <i>Konsensus – opinia ekspertów (stopień IV) potwierdza zalecenie, mimo, że dostępne dowody nie przedstawiają spójnych wyników lub brakuje badań;</i> <i>Niedostateczne dowody – brak odpowiednich dowodów (stopień V) i/lub niejasna równowaga między korzyściami a szkodami</i> <u>Zastosowanie kliniczne:</u> <i>Konieczność – rekomendacja powszechnie, bezwarunkowo akceptowana w populacji docelowej;</i> <i>Warunkowe – rekomendacja zawiera informację o ograniczeniu jej zastosowania</i></p>
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Acyduria metylomalonowa</b> <u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Witamina B12 u chorych reagujących na nią.</li> <li>• Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.</li> <li>• Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę.</li> <li>• Metronidazol (zmniejszenie jelitowej syntezy kwasu propionowego).</li> <li>• Dwuwęglany w kwasicy.</li> <li>• Benzoesan sodu w hiperamonemii.</li> <li>• Intensywny nadzór w przypadku infekcji.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																			
	<p><b>Acyduria propionowa</b></p> <p><i>Leczenie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.</i></li> <li>• <i>Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę.</i></li> <li>• <i>Metronidazol (zmniejszenie jelitowej bakteryjnej syntezy kwasu propionowego).</i></li> <li>• <i>W kwasicy dwuwęglany.</i></li> <li>• <i>W hiperamonemii benzoesan sodu.</i></li> <li>• <i>Intensywny nadzór w przypadku infekcji.</i></li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>																																			
<p><b>BIMDG</b> aktualizacja 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Dzieci – awaryjne postępowanie doustne:</u></p> <p>Postępowanie awaryjne jest kluczowe w wielu wrodzonych wadach metabolizmu. Stosuje się je w celu zapobiegania lub łagodzenia ostrej dekompensacji, która może być spowodowana jakimkolwiek „stresem metabolicznym” (infekcja, wysiłek fizyczny, pominięcie/ opóźnienie posiłku), choć czasem nie ma oczywistego powodu. Wczesne objawy mogą być niejasne – gorsze samopoczucie, osłabienie/ utrata apetytu, nie można ignorować objawów takich jak wymioty i biegunka. Opiekunowie powinni nauczyć się rozpoznawać oznaki, tak, aby jak najszybciej rozpocząć leczenie.</p> <p>Dla dziecka powinien być przygotowany indywidualny przepis awaryjny, ale jeśli go nie ma należy zastosować ogólny przepis dostosowany do wieku i masy dziecka. Klasyczne postępowanie jest trzystopniowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jeśli pojawiły się niepokojące objawy lub dziecko może być narażone na zachorowanie, należy regularnie podawać napoje i ponownie ocenić po 2-4 godzinach. Jeżeli objawy ustąpiły – powrót do dotychczasowej diety, jeśli nie – krok 2.</li> <li>2. Napoje powinny być podawane regularnie w dzień i w nocy. Jeśli dziecko jest karmione w sposób ciągły, napój może być podany przez zgłębnik lub gastrostomię. Leczenie należy kontynuować do czasu poprawy. Jeśli poprawa nie następuje – krok 3.</li> <li>3. Jeśli stan dziecka się pogarsza lub nie przyjmuje napojów, należy zgłosić się do szpitala.</li> </ol> <table border="1" data-bbox="363 958 1442 1473"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wiek [lata]</th> <th rowspan="2">przepis awaryjny</th> <th rowspan="2">energia w 100 ml</th> <th colspan="2">podanie*</th> </tr> <tr> <th>wiek/ waga [kg]</th> <th>objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">&lt;1</td> <td rowspan="2">10% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">40 kcal</td> <td>&lt;6 msc</td> <td>150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)</td> </tr> <tr> <td>7-12 msc</td> <td>120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1-2</td> <td rowspan="2">15% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">60 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2-9</td> <td rowspan="2">20% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">80 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">≥10</td> <td rowspan="2">25% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">100 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>#</sup> produkty będące mieszaną polimerów glukozy: Max jul, Polycal, Vitajoule, <b>S.O.S. 10/15/20/25</b> – odpowiednią ilość proszku należy rozpuścić w 200 ml zimnej, przegotowanej wody</p> <p>* wskazaną objętość należy podać w ciągu 24 h, co 1-2 h, doustnie lub przez zgłębnik (jako bolus lub ciągły)</p> <p><u>Dorośli – awaryjne postępowanie doustne:</u></p> <p>Warto poinformować lokalny zespół zajmujący się chorymi z wrodzonymi wadami metabolizmu o rozpoczęciu awaryjnego postępowania doustnego.</p> <p>Krok 1 – złe samopoczucie: Przy pierwszych oznakach gorszego samopoczucia/ utraty apetytu należy przyjąć 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy – w stężeniu 25% (Maxijul / <b>S.O.S.25</b> / Vitajoule / Polycal Powder – ilość preparatów zgodnie z przepisem do odpowiedniego stężenia; jeśli występuje potrzeba nawodnienia, do przygotowanego napoju trzeba dodać 1 saszetkę Dioralyte/ Electrolade na 200 ml). Jeśli w ciągu godziny nastąpi poprawa, powinno się wrócić do dotychczasowej diety. Jeśli poprawa nie nastąpi, należy przejść do kolejnych kroków.</p> <p>Krok 2 – gorsze samopoczucie, brak senności, tolerowanie środków doustnych: Należy wdrożyć pełne postępowanie awaryjne – przyjmować 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy co 2 godziny (w dzień i w nocy). Jeżeli nie następuje poprawa należy przerwać stosowanie diety, ale kontynuować przyjmowanie leków.</p> <p>Krok 3 - gorsze samopoczucie, nieprzyjmowanie napojów/leków, wymioty, senność: Jeżeli nie następuje poprawa, chory przestaje przyjmować napoje/leki, pogarsza się jego stan, trzeba skontaktować się z lekarzem lub szpitalem. W przypadku hospitalizacji należy podać 10% glukozę w ilości 2ml/kg/h. Pacjent powinien zabrać ze sobą stosowany dotychczas polimer glukozy.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>	Wiek [lata]	przepis awaryjny	energia w 100 ml	podanie*		wiek/ waga [kg]	objętość	<1	10% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	40 kcal	<6 msc	150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)	7-12 msc	120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)	1-2	15% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	60 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	2-9	20% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	80 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	≥10	25% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	100 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień
Wiek [lata]	przepis awaryjny				energia w 100 ml	podanie*																														
		wiek/ waga [kg]	objętość																																	
<1	10% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	40 kcal	<6 msc	150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)																																
			7-12 msc	120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)																																
1-2	15% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	60 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																
2-9	20% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	80 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																
≥10	25% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	100 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics (BDA) 2015 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zaburzenia metabolizmu propionianów: acyduria metylomalonowa i acyduria propionowa</b></p> <p>Celem leczenia jest obniżenie produkcji toksycznych kwasów propionowego lub metylomalonowego. Zalecana jest dieta niskobiałkowa (ograniczenie podaży aminokwasów prekursorowych: izoleucyny, waliny, treoniny i metioniny), regularne przyjmowanie posiłków (unikanie okresów głodzenia) oraz zapewnienie odpowiednio wysokiej podaży energii. Dodatkowo można stosować:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L-karnitynę – standardowo 100 mg/kg/dobę, u pacjentów z MMA przy pogarszającej się czynności nerek można zmniejszyć dawkę;</li> <li>• metronidazol – antybiotyk podawany w celu zahamowania produkcji propionianu w jelitach, stosowany sporadycznie;</li> <li>• witamina B12 – skuteczna u niektórych pacjentów z MMA;</li> <li>• wodorowęglan sodu – podawany w celu wyrównania kwasicy w MMA;</li> <li>• kwas kargluminowy – jest stosowany w niektórych ośrodkach w leczeniu ciężkiej hiperamonemii w PA;</li> <li>• inne leki – zgodnie z występującymi powikłaniami.</li> </ul> <p><u>Postępowanie awaryjne w przypadku choroby i epizodów dekomensacji metabolicznej:</u></p> <p>Podczas choroby występuje ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej i encefalopatii (po epizodach nagłej dekomensacji metabolicznej zgłaszano nowe objawy neurologiczne, w tym udary metaboliczne). W przypadku MMA istnieje dodatkowe ryzyko odwodnienia i pogorszenia czynności nerek. Można zapobiegać takim powikłaniom włączając postępowanie awaryjne bezzwłocznie po zaobserwowaniu objawów. Stosuje się standardowe postępowanie awaryjne i kontynuuje podawanie leków. Jeśli nie można podać napojów lub nie są one tolerowane, należy zgłosić się do szpitala, aby podać płyny dożylnie. Spożycie białka powinno zostać wstrzymane na możliwie krótki czas, a jego ponowne wprowadzenie odbywać się stopniowo, w ciągu 24-48 h od rozpoczęcia postępowania awaryjnego przez 1-2 dni, w zależności od stanu klinicznego. U chorych z MMA konieczne jest przyjmowanie dużej ilości płynów, aby zapobiec odwodnieniu i uszkodzeniu nerek.</p> <p>Standardowe postępowanie awaryjne:</p> <table border="1" data-bbox="363 875 1444 1189"> <thead> <tr> <th rowspan="2">wiek [lata]</th> <th rowspan="2">stężenie CHO [%]</th> <th colspan="2">energia w 100 ml</th> <th rowspan="2">osmolalność [mOsm/kg H<sub>2</sub>O]</th> <th rowspan="2">objętość [ml] na dzień, doustnie*</th> </tr> <tr> <th>kcal</th> <th>kJ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;0,5</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">40</td> <td rowspan="2">167</td> <td rowspan="2">103</td> <td>150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>0,5-1</td> <td>120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>250</td> <td>174</td> <td rowspan="3">11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg &gt;20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td>2-9</td> <td>20</td> <td>80</td> <td>334</td> <td>245</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>25</td> <td>100</td> <td>418</td> <td>342</td> </tr> </tbody> </table> <p>* zalecaną dobową dawkę należy podać w ciągu 24 h, co 1-3 h, doustnie lub przez zgłębny k (jako bolus lub ciągle)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>	wiek [lata]	stężenie CHO [%]	energia w 100 ml		osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość [ml] na dzień, doustnie*	kcal	kJ	<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę	0,5-1	120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę	1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg >20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	2-9	20	80	334	245	>10	25	100	418	342
wiek [lata]	stężenie CHO [%]			energia w 100 ml				osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość [ml] na dzień, doustnie*																								
		kcal	kJ																														
<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę																												
0,5-1					120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę																												
1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg >20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																												
2-9	20	80	334	245																													
>10	25	100	418	342																													
<p><b>Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases 2015 (międzynarodowe)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wytyczne żywienia w przypadku PA i MMA:</b></p> <p><u>Postępowanie awaryjne:</u></p> <p>Pacjenci są narażeni na ryzyko dekomensacji metabolicznej w przypadku jakiegokolwiek współistniejącej choroby, poważnego urazu lub zabiegu chirurgicznego. Celem leczenia w takich przypadkach jest ograniczenie katabolizmu poprzez dostarczenie odpowiedniej ilości energii. W przypadku łagodnych chorób, można stosować protokół postępowania awaryjnego w warunkach domowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapewnić napoje na bazie węglowodanów,</li> <li>• zapewnić podaż ok. 120% spoczynkowego zapotrzebowania energetycznego,</li> <li>• podawać żywność medyczną, o ile jest tolerowana,</li> <li>• zmniejszyć o 50-100% spożycie naturalnego białka, przez maksymalnie 24h, w zależności od stopnia choroby,</li> <li>• ważniejsze jest dostarczanie płynów i energii z węglowodanów, niż ograniczanie białka (długotrwale może wzmacniać katabolizm).</li> </ul> <p>Monitorowanie ketonów w moczu może stanowić wskaźnik zaawansowania choroby w przypadku PA. Czas leczenia w domu można określić w zależności od wieku pacjenta, ciężkości choroby i decyzji opiekunów, jednak należy zawiadomić zespół metaboliczny, jeśli pacjent nie toleruje pokarmów doustnych lub postępowanie awaryjne trwa powyżej 24 h. W przypadku hospitalizacji należy przerwać podaż białek na 24-36 h i dostarczać dodatkowej energii do odwrócenia katabolizmu.</p> <p>W ciągu 24-36 h od rozpoczęcia postępowania awaryjnego należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ponownie wprowadzić źródło białka do diety, począwszy od żywności medycznej, stopniowo dodając naturalne białko,</li> <li>• wprowadzić karmienie przez zgłębny, jeśli karmienie doustne nie jest możliwe,</li> <li>• podać L-karnitynę – jeśli doustna nie jest tolerowana, podawać dożylnie (100-200 mg/kg).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>																																
<p><b>Baumgartner 2014 (międzynarodowe)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów</p>	<p><b>Propozycja wytycznych postępowania w przypadku MMA i PA:</b></p> <p><u>Postępowanie awaryjne w nagłych przypadkach (stopień rekomendacji: D):</u></p> <p>Podczas łagodnej choroby, bez objawów żołądkowo-jelitowych, spożycie energii jest często niedostateczne, a spoczynkowy wydatek energetyczny może być wyższy nawet o 30-40% podczas ostrej dekomensacji. W takim przypadku konieczne jest zwiększenie podaży energii, aby sprostać zwiększonemu zapotrzebowaniu</p>																																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																		
zgłosiła potencjalny konflikt interesów	<p>metabolicznemu i zapobiec endogennemu katabolizmowi białek. Jeśli pacjent nie przyjmuje pokarmu, należy podawać go przez zgłębnik, aby zapewnić właściwą podaż węglowodanów i płynów. Zaleca się tymczasowe obniżenie lub zaprzestanie podaży białek i stopniowy powrót podaży w ciągu 24-48 h od rozpoczęcia postępowania awaryjnego (zbyt długie przerwy w dostarczaniu białka mogą prowadzić do niedoborów). Istotne jest podawanie dużej ilości płynów, w MMA również elektrolitów. Postępowanie awaryjne można rozpocząć w domu, jednak w razie jakichkolwiek objawów pogorszenia stanu pacjenta należy zgłosić się do szpitala. Jeśli choroba przebiega z gorączką powyżej 38°C, należy podać leki przeciwgorączkowe.</p> <p>Przepis na domowy napój w postępowaniu awaryjnym:</p> <table border="1" data-bbox="363 450 1441 824"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wiek [lata]</th> <th rowspan="2">Białko w 100 ml</th> <th rowspan="2">Stężenie polimerów glukozy [%]</th> <th rowspan="2">± 50% emulsja tłuszczu [%]*</th> <th colspan="2">energia w 100 ml (węglowodany + tłuszcz)</th> <th rowspan="2">sugerowana dzienna podaż [ml/kg]</th> </tr> <tr> <th>kcal</th> <th>kJ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;1</td> <td rowspan="4">obniżyć o ≥50% lub zaprzestać podaży, w zależności od stanu dziecka</td> <td>10</td> <td>3,5</td> <td>72</td> <td>302</td> <td>120-150 ml/kg</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>5</td> <td>105</td> <td>441</td> <td>1200 ml</td> </tr> <tr> <td>2-9</td> <td>20</td> <td>5</td> <td>125</td> <td>525</td> <td>11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>25</td> <td>5</td> <td>145</td> <td>609</td> <td>&gt;20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 50% emulsja tłuszczu jest źródłem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, tłuszcz może być źle tolerowany, więc może zostać pominięty w postępowaniu awaryjnym</p> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <p>1++ → metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1+ → dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>1 → metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego</p> <p>2++ → wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań klinicznych lub kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem błędnych założeń i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</p> <p>2+ → dobrze przeprowadzone badania kliniczne lub kohortowe z niskim ryzykiem błędów, błędnych założeń lub przypadku oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</p> <p>2- → badania kliniczne lub kohortowe z wysokim ryzykiem błędów, błędnych założeń lub przypadku oraz wysokim ryzykiem, że związek nie jest przyczynowy</p> <p>3 → opracowania nieanalityczne: opisy przypadków i serii przypadków</p> <p>4 → opinie ekspertów</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A Dowody poziomu 1 (brak w niniejszym opracowaniu).</p> <p>B Dowody poziomu 2.</p> <p>C Dowody poziomu 3 (głównie opracowania nieanalityczne: opisy przypadków i serii przypadków).</p> <p>D Dowody poziomu 4 (głównie opinie ekspertów).</p>	Wiek [lata]	Białko w 100 ml	Stężenie polimerów glukozy [%]	± 50% emulsja tłuszczu [%]*	energia w 100 ml (węglowodany + tłuszcz)		sugerowana dzienna podaż [ml/kg]	kcal	kJ	<1	obniżyć o ≥50% lub zaprzestać podaży, w zależności od stanu dziecka	10	3,5	72	302	120-150 ml/kg	1-2	15	5	105	441	1200 ml	2-9	20	5	125	525	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>10	25	5	145	609	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień
Wiek [lata]	Białko w 100 ml					Stężenie polimerów glukozy [%]	± 50% emulsja tłuszczu [%]*		energia w 100 ml (węglowodany + tłuszcz)		sugerowana dzienna podaż [ml/kg]																								
		kcal	kJ																																
<1	obniżyć o ≥50% lub zaprzestać podaży, w zależności od stanu dziecka	10	3,5	72	302	120-150 ml/kg																													
1-2		15	5	105	441	1200 ml																													
2-9		20	5	125	525	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																													
>10		25	5	145	609	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																													
<b>Acyduria glutarowa typ 1 (GA1)</b>																																			
<p><b>BIMDG</b> aktualizacja 2017 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Dzieci – postępowanie awaryjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 6 r.ż. podstawę stanowi mieszanka L-aminokwasów z niską zawartością tryptofanu, bez lizyny i polimery glukozy. Powyżej 6 r.ż. – napój z polimerów glukozy.</li> <li>• Należy korzystać z indywidualnego przepisu karmienia awaryjnego dla danego pacjenta.</li> <li>• Jeśli indywidualny przepis nie jest dostępny, trzeba skorzystać z ogólnych wytycznych dla poszczególnych grup wiekowych.</li> <li>• Jeśli składniki są niedostępne lub karmienie dojelitowe jest niemożliwe, należy zastosować wlewy dożylnie – hospitalizacja.</li> <li>• Ogólne zasady: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Przerwać podawanie naturalnych białek.</li> <li>- Podawać odpowiednią, zależną od masy ciała, objętość awaryjnego pokarmu.</li> <li>- Karmienie awaryjne odbywa się co 2 godziny w dzień i w nocy.</li> <li>- Jeżeli karmienie awaryjne nie jest tolerowane lub zapotrzebowanie na płyny nie jest spełnione, należy bezzwłocznie podać bolus lub karmić przez zgłębnik.</li> <li>- Karmienie awaryjne nie powinno trwać dłużej niż 24-36 godziny.</li> <li>- Należy powrócić do właściwej diety tak szybko jak to możliwe.</li> </ul> </li> <li>• Leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>- L-karnityna – kontynuować zgodnie z zaleceniami.</li> <li>- Leki przeciwgorączkowe – jeśli potrzebne, zgodnie ze wskazaniami.</li> </ul> </li> <li>• W razie potrzeby można skontaktować się z lekarzem lub dietetykiem.</li> </ul>																																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	Wiek [lata]	Cel	w 100 ml	podanie	
				waga [kg]	szybkość karmienia [ml/h] – doustnie lub przez zgłębnik
mieszanka aminokwasów <sup>#</sup> + polimery glukozy <sup>§</sup> + woda					
< 1	dostarczenie 1-1,5 g/kg/dzień PE z mieszanki L-aminokwasów z niską zawartością tryptofanu, bez lizyny z polimerami glukozy do osiągnięcia stężenia węglowodanów 10%	63 kcal, 1 g PE, 10 g węglowodanów	3 4 5 6 7 8 9 10	20 (150 ml na kg m.c./dzień) 25 (150 ml na kg m.c./dzień) 30 (150 ml na kg m.c./dzień) 40 (150 ml na kg m.c./dzień) 45 (150 ml na kg m.c./dzień) 50 (150 ml na kg m.c./dzień) 50 (130 ml na kg m.c./dzień) 50 (120 ml na kg m.c./dzień) maks. 1200 ml/dzień	
1-2	dostarczenie 1 g/kg/dzień PE z mieszanki L-aminokwasów z niską zawartością tryptofanu, bez lizyny z polimerami glukozy do osiągnięcia stężenia węglowodanów 15%	65 kcal, 1,3 g PE, 15 g węglowodanów	10-13	50-55	
2-4	dostarczenie 1 g/kg/dzień PE z mieszanki L-aminokwasów z niską zawartością tryptofanu, bez lizyny z polimerami glukozy do osiągnięcia stężenia węglowodanów 20%	85 kcal, 1,3 g PE, 20 g węglowodanów	13-16	50-55	
5-6			17-20	60-65	
polimery glukozy <sup>§</sup> + woda					
7-9	dostarczenie roztworu polimerów glukozy w stężeniu węglowodanów 20%	80 kcal	11-20  > 20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg  100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień całą objętość podać w ciągu 24 h, podając co 1-2 godziny	
≥ 10	polimery glukozy do osiągnięcia stężenia węglowodanów 25%	100 kcal	11-20  > 20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg  100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień całą objętość podać w ciągu 24 h, podając co 1-2 godziny	
<p><sup>#</sup> GA1 Anamix Infant (&lt; 1 r.ż.); GA Amino 5; GA Gel; XLYS, TRY Glutaridon; XLYS, LOW TRY Maxamaid; GA1 Anamix Junior</p> <p><sup>§</sup> Max jul; <b>S.O.S. 10/15/20/25</b>; Vitajoule; Polycal Powder</p> <p><u>Dorośli – awaryjne postępowanie doustne:</u></p> <p>Warto poinformować lokalny zespół zajmujący się chorymi z wrodzonymi wadami metabolizmu o rozpoczęciu awaryjnego postępowania doustnego.</p> <p>Krok 1 – złe samopoczucie: Przy pierwszych oznakach gorszego samopoczucia/ utraty apetytu należy przyjąć 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy – w stężeniu 25% (Maxijul / <b>S.O.S. 25</b> / Vitajoule / Polycal Powder – ilość preparatów zgodnie z przepisem do odpowiedniego stężenia; jeśli występuje potrzeba nawodnienia, do przygotowanego napoju trzeba dodać 1 saszetkę Dioralyte/ Electrolade na 200 ml). Jeśli w ciągu godziny nastąpi poprawa, powinno się wrócić do dotychczasowej diety. Jeśli poprawa nie nastąpi, należy przejść do kolejnych kroków.</p> <p>Krok 2 – gorsze samopoczucie, brak senności, tolerowanie środków doustnych: Należy wdrożyć pełne postępowanie awaryjne – przyjmować 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy co 2 godziny (w dzień i w nocy). Jeżeli nie następuje poprawa należy przerwać stosowanie diety, ale kontynuować przyjmowanie leków.</p> <p>Krok 3 – gorsze samopoczucie, nieprzyjmowanie napojów/leków, wymioty, senność: Jeżeli nie następuje poprawa, chory przestaje przyjmować napoje/leki, pogarsza się jego stan, trzeba skontaktować się z lekarzem lub szpitalem. W przypadku hospitalizacji należy podać 10% glukozę w ilości 2ml/kg/h. Pacjent powinien zabrać ze sobą stosowany dotychczas polimer glukozy.</p>					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																					
	<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i>																																					
<p><b>Boy 2016</b> <b>(międzynarodowe)</b> <b>(aktualizacja Kolkera 2011)</b> <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Ogólne zalecenia dotyczące utrzymywania poprawnego metabolizmu:</u> Leczenie metaboliczne i regularne kontrole powinny być wdrażane i prowadzone przez interdyscyplinarny zespół, w specjalistycznym ośrodku chorób metabolicznych (silna rekomendacja za; poziom dowodów: 2++ do 4; spójność dowodów: umiarkowana; znaczenie kliniczne: wysokie).</p> <p>Stosowanie diety ubogiej w lizynę z dodatkiem mieszanek niezbędnych aminokwasów bez lizyny, z obniżoną zawartością tryptofanu jest mocno zalecane poniżej 6 r.ż. (silna rekomendacja za; poziom dowodów: 2++ do 4; spójność dowodów: wysoka; znaczenie kliniczne: wysokie).</p> <p>Powyżej 6 r.ż. dieta powinna być oparta o dostosowany do wieku protokół z kontrolowaną zawartością białka (z zachowaniem bezpiecznych poziomów spożycia białka). Każda zmiana diety powinna być konsultowana z dietetykiem (rekomendacja za; poziom dowodów: 2+ do 4; spójność dowodów: wysoka; znaczenie kliniczne: wysokie).</p> <p>Konieczne jest podawanie L-karnityny przez całe życie w celu utrzymania właściwego stężenia L-karnityny w osoczu (rekomendacja za; poziom dowodów: 2++ do 4; spójność dowodów: umiarkowana; znaczenie kliniczne: wysokie).</p> <p><u>Postępowanie awaryjne:</u> Postępowanie awaryjne należy rozpocząć niezwłocznie i bezwzględnie stosować podczas chorób i reakcji na szczepienie przebiegających z gorączką lub podczas podstępowania okołoperacyjnego w okresie zagrożenia urazem prądkowia (do 6 r.ż.) (silna rekomendacja za; poziom dowodów: 2++ do 3; spójność dowodów: wysoka; znaczenie kliniczne: bardzo wysokie).</p> <p>Powyżej 6 r.ż. postępowanie awaryjne, dostosowane indywidualnie na podstawie protokołu dla dzieci poniżej 6 r.ż., powinno być stosowane w przypadku ciężkich chorób lub podczas podstępowania okołoperacyjnego (rekomendacja za (zalecane dalsze badania); poziom dowodów: 3; spójność dowodów: niska; znaczenie kliniczne: umiarkowane).</p> <p>Zalecana praktyka (do 6 r.ż.): Napoje powinny być podawane co 2 godziny w dzień i w nocy. Należy oceniać stan chorego co 2 godziny, w razie pogorszenia zgłosić się do szpitala. Węglowodany – maltodekstryna:</p> <table border="1" data-bbox="363 1032 1442 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="2">wiek [lata]</th> <th rowspan="2">stężenie węglowodanów [%]</th> <th colspan="2">energia w 100 ml</th> <th rowspan="2">objętość [ml] na dzień, doustnie</th> </tr> <tr> <th>kcal</th> <th>kJ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;0,5</td> <td>10</td> <td>40</td> <td>167</td> <td>min. 150/kg</td> </tr> <tr> <td>0,5-1</td> <td>12</td> <td>48</td> <td>202</td> <td>120/kg</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>250</td> <td>100/kg</td> </tr> <tr> <td>2-6</td> <td>20</td> <td>80</td> <td>334</td> <td>1200-1500</td> </tr> <tr> <td>6-10</td> <td>20</td> <td>80</td> <td>334</td> <td>1500-2000</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>25</td> <td>100</td> <td>418</td> <td>2000-2500</td> </tr> </tbody> </table> <p>Białko: – Naturalne – należy obniżyć podaż o 50% lub przerwać podawanie na 24 h; następnie ponownie wprowadzić i zwiększać stopniowo, do osiągnięcia ilości z normalnego trybu w ciągu 48-72 h. – Mieszanki aminokwasów – jeśli są dobrze tolerowane, można podawać zgodnie z normalnym trybem.</p> <p>Leki: – Należy podwoić ilość podawanej L-karnityny. – Jeśli występuje gorączka powyżej 38,5C, należy podać leki przeciwgorączkowe.</p> <p><i>Siła rekomendacji: silna/- rekomendacja za/ przeciw</i> <i>Poziom dowodów naukowych:</i> 2++ → <i>wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań klinicznych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczne lub kohortowe obarczone bardzo niskim ryzykiem błędu i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</i> 2+ → <i>badania kliniczne lub kohortowe obarczone niskim ryzykiem błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy</i> 2- → <i>badania kliniczne lub kohortowe obarczone wysokim ryzykiem błędu i wysokim prawdopodobieństwem braku związku przyczynowego</i> 3 → <i>opis przypadku/ serii przypadków</i> 4 → <i>opinia eksperta</i> <i>Spójność dowodów: wysoka/ umiarkowana/ niska</i> <i>Znaczenie kliniczne: (bardzo) wysokie/ umiarkowane/ niskie</i></p>	wiek [lata]	stężenie węglowodanów [%]	energia w 100 ml		objętość [ml] na dzień, doustnie	kcal	kJ	<0,5	10	40	167	min. 150/kg	0,5-1	12	48	202	120/kg	1-2	15	60	250	100/kg	2-6	20	80	334	1200-1500	6-10	20	80	334	1500-2000	>10	25	100	418	2000-2500
wiek [lata]	stężenie węglowodanów [%]			energia w 100 ml			objętość [ml] na dzień, doustnie																															
		kcal	kJ																																			
<0,5	10	40	167	min. 150/kg																																		
0,5-1	12	48	202	120/kg																																		
1-2	15	60	250	100/kg																																		
2-6	20	80	334	1200-1500																																		
6-10	20	80	334	1500-2000																																		
>10	25	100	418	2000-2500																																		
<b>Clinical Paediatric Dietetics (BDA)</b>	Leczenie polega na stosowaniu diety o niskiej zawartości lizyny, suplementacji L-karnityny oraz postępowania awaryjnego podczas choroby.																																					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																		
<p><b>2015 (Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie awaryjne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczególnie istotne jest wdrożenie postępowania awaryjnego przy wymiotach, bieguncie (nawet jeśli nie występuje gorączka) i gorączce. Zapobiega ono urazom prądkowia i wystąpieniu złożonych zaburzeń ruchu oraz uszkodzeniom neurologicznym u pacjentów bezobjawowych oraz dalszym uszkodzeniom u pacjentów objawowych.</li> <li>• postępowanie awaryjne powinno być wdrożone bezzwłocznie po pojawieniu się niepokojących objawów (opóźnienie może spowodować poważne powikłania) i kontynuowane do czasu poprawy, ale nie dłużej niż 24-48 h. Napoje należy podawać co 2-3 godziny, w dzień i w nocy. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem. Jeśli poprawa nie nastąpi lub stan się pogorszy należy zgłosić się do szpitala.</li> <li>• kluczowe jest zapewnienie wysokiej podaży energii, co najmniej na poziomie normalnego zapotrzebowania dla grupy wiekowej, w celu zapobiegania katabolizmowi (niektóre ośrodki zalecają 120% dziennego zapotrzebowania na energię). Podstawowym źródłem powinny być roztwory polimerów glukozy w odpowiednich stężeniach, zależnych od wieku i indywidualnego zapotrzebowania.</li> <li>• należy przerwać lub tymczasowo ograniczyć (o 50%) podaż naturalnego białka.</li> <li>• zaleca się podawanie mieszanki L aminokwasów z niską zawartością tryptofanu, bez lizyny u dzieci &lt;6 r.ż., powyżej 6 r.ż. podawanie zależy od indywidualnej tolerancji.</li> <li>• należy zwiększyć suplementację L-karnityny do 200 mg/kg/dzień.</li> <li>• tłuszcz może być dodatkowym źródłem energii, ale może nie być tolerowany podczas chorób przewodu pokarmowego, przebiegających z wymiotami.</li> <li>• po 6 r.ż. prawdopodobnie maleje ryzyko nagłego urazu neurologicznego, jednak stosowanie postępowania awaryjnego jest nadal istotną częścią terapii.</li> <li>• jeśli pacjent nie przyjmuje pokarmu doustnie, można podać je przez zgłębnik, ale w razie problemów należy szybko zgłosić się do szpitala, w celu zapewnienia odpowiedniej podaży płynów i energii.</li> <li>• powrót do dotychczasowej diety powinien odbywać się stopniowo.</li> </ul> <p>Standardowe postępowanie awaryjne:</p> <table border="1" data-bbox="363 887 1444 1207"> <thead> <tr> <th rowspan="2">wiek [lata]</th> <th rowspan="2">stężenie CHO [%]</th> <th colspan="2">energia w 100 ml</th> <th rowspan="2">osmolalność [mOsm/kg H<sub>2</sub>O]</th> <th rowspan="2">objętość (ml) na dzień, doustnie*</th> </tr> <tr> <th>kcal</th> <th>kJ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;0,5</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">40</td> <td rowspan="2">167</td> <td rowspan="2">103</td> <td>150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>0,5-1</td> <td>120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>250</td> <td>174</td> <td>11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>2-9</td> <td>20</td> <td>80</td> <td>334</td> <td>245</td> <td>&gt;20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>25</td> <td>100</td> <td>418</td> <td>342</td> <td>&gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> </tbody> </table> <p>* zalecaną dobową dawkę należy podać w ciągu 24 h, co 1-3 h, doustnie lub przez zgłębnik (jako bolus lub ciągłe) <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>	wiek [lata]	stężenie CHO [%]	energia w 100 ml		osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość (ml) na dzień, doustnie*	kcal	kJ	<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę	0,5-1	120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę	1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	2-9	20	80	334	245	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg	>10	25	100	418	342	> 20 kg, maks. 2500 ml/dzień
wiek [lata]	stężenie CHO [%]			energia w 100 ml				osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość (ml) na dzień, doustnie*																										
		kcal	kJ																																
<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę																														
0,5-1					120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę																														
1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																														
2-9	20	80	334	245	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg																														
>10	25	100	418	342	> 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																														
<b>Hiperamonemia pierwotna (zaburzenia cyklu mocznikowego, UCD)</b>																																			
<p><b>Häberle 2019 (Europa)</b> <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zgłosili potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Postępowanie dietetyczne w przypadku nagłej dekomensacji:</u> W leczeniu ostrej hiperamonemii wysoce zalecane jest osiągnięcie i utrzymanie anabolizmu poprzez podawanie dużych dawek glukozy (± insuliny) z odpowiednimi elektrolitami (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>). Należy dodać tłuszcze jak najszybciej po wykluczeniu zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych. Przerwa w podawaniu białka nie powinna przekraczać 24-48 h (poziom dowodów: średni, rekomendacja: o krytycznym znaczeniu). Powyższe postępowanie awaryjne (szczegółowo zgodnie z <i>Clinical Paediatric Dietetics 2015</i>, poniżej) powinno być wdrożone przy pierwszych objawach, jak najszybciej w warunkach domowych. Jeśli karmienie doustne (lub przez zgłębnik) nie jest tolerowane należy zgłosić się do szpitala (konieczne podawanie dożylnie glukozy, elektrolitów, płynów, w razie potrzeby również leków). <u>Poziom dowodów naukowych:</u> <i>Wysoki (++++)</i> <i>Średni (+++)</i> <i>Niski (++)</i> <i>Bardzo niski (+)</i> <u>Siła rekomendacji – zgodnie z punktacją z głosowania podczas panelu (skala 1-9):</u> <i>o krytycznym znaczeniu: 9-7</i> <i>istotna: 6-4</i> <i>mało istotna: 3-1</i></p>																																		
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)</b></p>	<p><u>Leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stałe utrzymywanie anabolizmu białkowego przy dość restrykcyjnej diecie niskobiałkowej.</li> <li>• Ograniczenie podaży białka do dolnych granic zalecanych np. przez WHO, przy czym powinno to być białko naturalne zawierające ok. 50% aminokwasów niezbędnych. W razie niepowodzenia można zastąpić połowę białka naturalnego mieszaniną aminokwasów niezbędnych, np. Cyclinex-1 (Abbott), Cyclinex-2 (Abbott), EAA suplement (Vitafo), Essential Aminoacid Mix (Nutricia), WND-1 (Mead Johnson), WND-2 (Mead Johnson).</li> </ul>																																		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																			
<p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Podawanie argininy w dawkach zależnych od defektu: 100–200 mg/kg/dobę w Syntetaza karbamylfosforanowa/transkarbamylaza ornitynowa lub 600 mg/kg/dobę w liaza arginino-bursztynianowa/syntaza arginino-bursztynianowa.</i></li> <li>• <i>Usuwanie nadmiaru amoniaku benzoesanem sodu: 250–400 mg/kg/dobę lub fenylomaślanem sodu: 250–500 mg/kg/dobę.</i></li> <li>• <i>Można rozważyć laktulozę jako wiążącą i usuwającą amoniak powstający w jelitach.</i></li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>																																			
<p><b>BIMDG</b> aktualizacja 2017 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Dzieci – awaryjne postępowanie doustne:</u></p> <p>Postępowanie awaryjne jest kluczowe w wielu wrodzonych wadach metabolizmu. Stosuje się je w celu zapobiegania lub łagodzenia ostrej dekomensacji, która może być spowodowana jakimkolwiek „stresem metabolicznym” (infekcja, wysiłek fizyczny, pominięcie/ opóźnienie posiłku), choć czasem nie ma oczywistego powodu. Wczesne objawy mogą być niejasne – gorsze samopoczucie, osłabienie/ utrata apetytu, nie można ignorować objawów takich jak wymioty i biegunka. Opiekunowie powinni nauczyć się rozpoznawać oznaki, tak, aby jak najszybciej rozpocząć leczenie.</p> <p>Dla dziecka powinien być przygotowany indywidualny przepis awaryjny, ale jeśli go nie ma należy zastosować ogólny przepis dostosowany do wieku i masy dziecka. Klasyczne postępowanie jest trzystopniowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jeśli pojawiły się niepokojące objawy lub dziecko może być narażone na zachorowanie, należy regularnie podawać napoje i ponownie ocenić po 2-4 godzinach. Jeżeli objawy ustąpiły – powrót do dotychczasowej diety, jeśli nie – krok 2.</li> <li>2. Napoje powinny być podawane regularnie w dzień i w nocy. Jeśli dziecko jest karmione w sposób ciągły, napój może być podany przez zgłęb k lub gastrostomię. Leczenie należy kontynuować do czasu poprawy. Jeśli poprawa nie następuje – krok 3.</li> <li>3. Jeśli stan dziecka się pogarsza lub nie przyjmuje napojów, należy zgłosić się do szpitala.</li> </ol> <table border="1" data-bbox="363 875 1442 1391"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wiek [lata]</th> <th rowspan="2">przepis awaryjny</th> <th rowspan="2">energia w 100 ml</th> <th colspan="2">podanie*</th> </tr> <tr> <th>wiek/waga [kg]</th> <th>objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">&lt;1</td> <td rowspan="2">10% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">40 kcal</td> <td>&lt;6 msc</td> <td>150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)</td> </tr> <tr> <td>7-12 msc</td> <td>120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1-2</td> <td rowspan="2">15% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">60 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2-9</td> <td rowspan="2">20% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">80 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">≥10</td> <td rowspan="2">25% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">100 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>#</sup> produkty będące mieszaną polimerów glukozy: Max jul, Polycal, Vitajoule, <b>S.O.S. 10/15/20/25</b> – odpowiednią ilość proszku należy rozpuścić w 200 ml zimnej, przegotowanej wody</p> <p>* wskazaną objętość należy podać w ciągu 24 h, co 1-2 h, doustnie lub przez zgłęb (jako bolus lub ciągle)</p> <p><u>Dorośli – awaryjne postępowanie doustne:</u></p> <p>Warto poinformować lokalny zespół zajmujący się chorymi z wrodzonymi wadami metabolizmu o rozpoczęciu awaryjnego postępowania doustnego.</p> <p>Krok 1 – złe samopoczucie: Przy pierwszych oznakach gorszego samopoczucia/ utraty apetytu należy przyjąć 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy – w stężeniu 25% (Maxijul / <b>S.O.S. 25</b> / Vitajoule / Polycal Powder – ilość preparatów zgodnie z przepisem do odpowiedniego stężenia; jeśli występuje potrzeba nawodnienia, do przygotowanego napoju trzeba dodać 1 saszetkę Dioralyte/ Electrolade na 200 ml). Jeśli w ciągu godziny nastąpi poprawa, powinno się wrócić do dotychczasowej diety. Jeśli poprawa nie nastąpi, należy przejść do kolejnych kroków.</p> <p>Krok 2 – gorsze samopoczucie, brak senności, tolerowanie środków doustnych: Należy wdrożyć pełne postępowanie awaryjne – przyjmować 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy co 2 godziny (w dzień i w nocy). Jeżeli nie następuje poprawa należy przerwać stosowanie diety, ale kontynuować przyjmowanie leków.</p> <p>Krok 3 – gorsze samopoczucie, nieprzyjmowanie napojów/leków, wymioty, senność: Jeżeli nie następuje poprawa, chory przestaje przyjmować napoje/leki, pogarsza się jego stan, trzeba skontaktować się z lekarzem lub szpitalem. W przypadku hospitalizacji należy podać 10% glukozę w ilości 2ml/kg/h. Pacjent powinien zabrać ze sobą stosowany dotychczas polimer glukozy.</p> <p>Jeżeli postępowanie awaryjne było stosowane przez 24-48 h lub nastąpiła poprawa, należy stopniowo powracać do stosowanej diety. Zwykle trwa to 1-2 dni, ale dietetyk może zasugerować wolniejszy powrót do wcześniejszych zaleceń. W razie wątpliwości pozostaje skontaktować się z lokalnym zespołem zajmującym się chorymi z wrodzonymi wadami metabolizmu.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>	Wiek [lata]	przepis awaryjny	energia w 100 ml	podanie*		wiek/waga [kg]	objętość	<1	10% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	40 kcal	<6 msc	150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)	7-12 msc	120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)	1-2	15% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	60 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	2-9	20% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	80 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	≥10	25% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	100 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień
Wiek [lata]	przepis awaryjny				energia w 100 ml	podanie*																														
		wiek/waga [kg]	objętość																																	
<1	10% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	40 kcal	<6 msc	150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)																																
			7-12 msc	120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)																																
1-2	15% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	60 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																
2-9	20% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	80 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																
≥10	25% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	100 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																						
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics (BDA) 2015 (Wielka Brytania)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            brak informacji</p>	<p>Celem leczenia jest ograniczenie stężenia amoniaku, zapobieganie hiperamonemii i powikłaniom neurologicznym. Podstawą jest niskobiałkowa, wysokoenergetyczna dieta, suplementowana arginina. Dodatkowo zaleca się podawanie leków wspomagających usuwanie amoniaku. W przypadku deficytu NAGS zaleca się dodatkowo podawanie kwasu kargluminowego.</p> <p><u>Postępowanie podczas choroby:</u></p> <p>Należy wdrożyć postępowanie awaryjne – zaprzestać dostarczania białek, regularnie, co 2 godziny, podawać napoje wysokoenergetyczne (roztwory polimerów glukozy, doustnie lub przez zgłębnik), kontynuować aplikowanie normalnych dawek argininy, benzoesu sodu i fenylomaślanu (w razie potrzeby zwiększyć dawki dwóch ostatnich). Jeżeli stan nie ulega poprawie po rozpoczęciu postępowania awaryjnego lub się pogarsza, należy zgłosić się do szpitala. Ponowne dostarczanie białek można wprowadzić 24-48 h po rozpoczęciu postępowania awaryjnego, stopniowo przez 1-2 dni, w zależności od stanu klinicznego.</p> <p>Standardowe postępowanie awaryjne:</p> <table border="1" data-bbox="363 568 1449 869"> <thead> <tr> <th>wiek [lata]</th> <th>stężenie CHO [%]</th> <th colspan="2">energia w 100 ml</th> <th>osmolalność [mOsm/kg H<sub>2</sub>O]</th> <th>objętość [ml] na dzień, doustnie*</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <th>kcal</th> <th>kJ</th> <td></td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;0,5</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">40</td> <td rowspan="2">167</td> <td rowspan="2">103</td> <td>150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>0,5-1</td> <td>120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>250</td> <td>174</td> <td>11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>2-9</td> <td>20</td> <td>80</td> <td>334</td> <td>245</td> <td>&gt;20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>25</td> <td>100</td> <td>418</td> <td>342</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* zalecaną dobową dawkę należy podać w ciągu 24 h, co 1-3 h, doustnie lub przez zgłębnik (jako bolus lub ciągle)  <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>	wiek [lata]	stężenie CHO [%]	energia w 100 ml		osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość [ml] na dzień, doustnie*			kcal	kJ			<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę	0,5-1	120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę	1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	2-9	20	80	334	245	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	>10	25	100	418	342	
wiek [lata]	stężenie CHO [%]	energia w 100 ml		osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość [ml] na dzień, doustnie*																																		
		kcal	kJ																																				
<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę																																		
0,5-1					120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę																																		
1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																		
2-9	20	80	334	245	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																		
>10	25	100	418	342																																			
<b>Deficyt LCHAD /VLCAD</b>																																							
<p><b>van Calcar 2020 (USA)</b>  <b>(aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2019)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>            autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>	<p><b>Wytyczne żywienia w przypadku VLCAD:</b>  <u>Żywienie w czasie choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich chorych należy stosować strategie zapobiegania stanom, które mogą prowadzić do dekompensacji metabolicznej:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– regularnie spożywać posiłki (unikać okresów głodu), planować aktywność fizyczną zgodnie z możliwościami i zapewnić przed i podczas ćwiczeń zwiększoną podaż energii;</li> <li>– trzeba rozważyć umieszczenie zgłębnika u chorych z ciężkim VLCAD, którzy mają problemy ze spożywaniem odpowiedniej ilości kalorii (i z tego powodu są często hospitalizowane);</li> <li>– odradza się stosowanie glukometrów do monitorowania stanu chorego, ponieważ hipoglikemia prawdopodobnie nie będzie głównym objawem;</li> <li>– opiekunowie powinni dysponować pisemną instrukcją postępowania w przypadku potrzeby pilnej pomocy medycznej (rekomendacja: konsensus; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> </li> <li>• Podczas choroby należy dostosować dietę do nasilenia występujących objawów:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– u osób, które były bezobjawowe, ale u których pojawiły się komplikacje, należy ograniczyć podaż długołańcuchowych tłuszczów, w zależności od nasilenia aktualnych objawów;</li> <li>– u osób z ostrą rabdmiolizą, należy podawać węglowodany (doustnie lub dożylnie) (rekomendacja: rzetelna; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> </li> <li>• Jeśli choroba ma łagodny przebieg (chory nie wymaga hospitalizacji) po konsultacji z zespołem medycznym, należy:             <ul style="list-style-type: none"> <li>– często podawać napoje wysokowęglowodanowe (polimery glukozy lub proste/ złożone węglowodany), aby utrzymać normalne spożycie energii, w celu zapobiegania katabolizmowi;</li> <li>– skrócić czas między posiłkami, względem normalnego schematu (rekomendacja: słaba; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Rekomendacja na podstawie jakości dowodów:</u></p> <p><i>Silna – korzyści wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej); jakość potwierdzających dowodów: doskonała/ dobra (stopień I/ II); w niektórych określonych okolicznościach można sformułować silną rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści zdecydowanie przeważają nad szkodami;</i></p> <p><i>Rzetelna – korzyści przewyższają szkody (lub szkody przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej), ale jakość dowodów jest niższa niż powyżej; w niektórych określonych okolicznościach można sformułować rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wyższej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści przeważają nad szkodami;</i></p> <p><i>Słaba – jakość dowodów jest niska lub badania wykazują nieznaczną przewagę jednego podejścia nad drugim;</i></p> <p><i>Konsensus – opinia ekspertów (konsensus) potwierdza zalecenie, mimo, że dostępne dowody nie przedstawiają spójnych wyników lub brakuje badań;</i></p> <p><i>Niedostateczne dowody – brak odpowiednich dowodów (z badań i praktyki klinicznej) i/lub niejasna równowaga między korzyściami a szkodami</i></p> <p><u>Zastosowanie kliniczne:</u></p> <p><i>Konieczność – rekomendacja powszechnie, bezwarunkowo akceptowana w populacji docelowej;</i></p>																																						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																			
	<i>Warunkowe – rekomendacja zawiera informację o ograniczeniu jej zastosowania</i>																																			
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych: zaburzenia β-oksydacji: VLCAD i LCHAD:</b></p> <p><u>Leczenie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa.</i></li> <li>• <i>Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi.</i></li> <li>• <i>Unikanie pozostawania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku &gt; 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii.</i></li> <li>• <i>Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (Vitaflo), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Bebilonpepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub MCT Oil (SHS International).</i></li> </ul> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</p>																																			
<p><b>BIMDG aktualizacja 2017 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych: zaburzenia β-oksydacji: VLCAD i LCHAD:</b></p> <p><u>Dzieci – awaryjne postępowanie doustne:</u></p> <p>Postępowanie awaryjne jest kluczowe w wielu wrodzonych wadach metabolizmu. Stosuje się je w celu zapobiegania lub łagodzenia ostrej dekompensacji, która może być spowodowana jakimkolwiek „stresem metabolicznym” (infekcja, wysiłek fizyczny, pominięcie/ opóźnienie posiłku), choć czasem nie ma oczywistego powodu. Wczesne objawy mogą być niejasne – gorsze samopoczucie, osłabienie/ utrata apetytu, nie można ignorować objawów takich jak wymioty i biegunka. Opiekunowie powinni nauczyć się rozpoznawać oznaki, tak, aby jak najszybciej rozpocząć leczenie.</p> <p>Dla dziecka powinien być przygotowany indywidualny przepis awaryjny, ale jeśli go nie ma należy zastosować ogólny przepis dostosowany do wieku i masy dziecka. Klasyczne postępowanie jest trzystopniowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jeśli pojawiły się niepokojące objawy lub dziecko może być narażone na zachorowanie, należy regularnie podawać napoje i ponownie ocenić po 2-4 godzinach. Jeżeli objawy ustąpiły – powrót do dotychczasowej diety, jeśli nie – krok 2.</li> <li>2. Napoje powinny być podawane regularnie w dzień i w nocy. Jeśli dziecko jest karmione w sposób ciągły, napój może być podany przez zgłębnik lub gastrostomię. Leczenie należy kontynuować do czasu poprawy. Jeśli poprawa nie następuje – krok 3.</li> <li>3. Jeśli stan dziecka się pogarsza lub nie przyjmuje napojów, należy zgłosić się do szpitala.</li> </ol> <table border="1" data-bbox="363 1211 1444 1727"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wiek [lata]</th> <th rowspan="2">przepis awaryjny</th> <th rowspan="2">energia w 100 ml</th> <th colspan="2">podanie*</th> </tr> <tr> <th>wiek/ waga [kg]</th> <th>objętość</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">&lt;1</td> <td rowspan="2">10% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">40 kcal</td> <td>&lt;6 msc</td> <td>150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)</td> </tr> <tr> <td>7-12 msc</td> <td>120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1-2</td> <td rowspan="2">15% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">60 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2-9</td> <td rowspan="2">20% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">80 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">≥10</td> <td rowspan="2">25% roztwór węglowodanów<sup>#</sup></td> <td rowspan="2">100 kcal</td> <td>11-20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>&gt;20</td> <td>100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>#</sup> produkty będące mieszanką polimerów glukozy: Max jul, Polycal, Vitajoule, <b>S.O.S. 10/15/20/25</b> – odpowiednią ilość proszku należy rozpuścić w 200 ml zimnej, przegotowanej wody</p> <p>* wskazaną objętość należy podać w ciągu 24 h, co 1-2 h, doustnie lub przez zgłębnik (jako bolus lub ciągły)</p> <p><u>Dorośli – awaryjne postępowanie doustne:</u></p> <p>Warto poinformować lokalny zespół zajmujący się chorymi z wrodzonymi wadami metabolizmu o rozpoczęciu awaryjnego postępowania doustnego.</p> <p>Krok 1 – złe samopoczucie: Przy pierwszych oznakach gorszego samopoczucia/ utraty apetytu należy przyjąć 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy – w stężeniu 25% (Maxijul / <b>S.O.S. 25</b> / Vitajoule / Polycal Powder – ilość preparatów zgodnie z przepisem do odpowiedniego stężenia; jeśli występuje potrzeba nawodnienia, do przygotowanego napoju trzeba dodać 1 saszetkę Dioralyte/ Electrolade na 200 ml). Jeśli w ciągu godziny nastąpi</p>	Wiek [lata]	przepis awaryjny	energia w 100 ml	podanie*		wiek/ waga [kg]	objętość	<1	10% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	40 kcal	<6 msc	150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)	7-12 msc	120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)	1-2	15% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	60 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	2-9	20% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	80 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	≥10	25% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	100 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień
Wiek [lata]	przepis awaryjny				energia w 100 ml	podanie*																														
		wiek/ waga [kg]	objętość																																	
<1	10% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	40 kcal	<6 msc	150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)																																
			7-12 msc	120-150 ml/kg/dzień (maks. 1200 ml)																																
1-2	15% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	60 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																
2-9	20% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	80 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																
≥10	25% roztwór węglowodanów <sup>#</sup>	100 kcal	11-20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																																
			>20	100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																	
	<p>poprawa, powinno się wrócić do dotychczasowej diety. Jeśli poprawa nie nastąpi, należy przejść do kolejnych kroków.</p> <p>Krok 2 – gorsze samopoczucie, brak senności, tolerowanie środków doustnych: Należy wdrożyć pełne postępowanie awaryjne – przyjmować 200 ml napoju zawierającego polimery glukozy co 2 godziny (w dzień i w nocy). Jeżeli nie następuje poprawa należy przerwać stosowanie diety, ale kontynuować przyjmowanie leków.</p> <p>Krok 3 - gorsze samopoczucie, nieprzyjmowanie napojów/leków, wymioty, senność: Jeżeli nie następuje poprawa, chory przestaje przyjmować napoje/leki, pogarsza się jego stan, trzeba skontaktować się z lekarzem lub szpitalem. W przypadku hospitalizacji należy podać 10% glukozę w ilości 2ml/kg/h. Pacjent powinien zabrać ze sobą stosowany dotychczas polimer glukozy.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>																																	
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics (BDA) 2015 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><b>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych: zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji: VLCAD i LCHAD:</b></p> <p>Leczenie zaburzeń utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych polega przede wszystkim na stosowaniu odpowiedniej diety. Indywidualne zalecenia są uzależnione od ciężkości, wieku wystąpienia i choroby podstawowej. Celem leczenia dietetycznego jest zapobieganie deficytowi energii oraz gromadzeniu się toksycznych metabolitów – szczególnie w okresach stresu metabolicznego (np. podczas choroby). Istotne jest unikanie długich postów (regularne posiłki), planowanie wysiłku fizycznego oraz ograniczenie spożycia tłuszczów (przy poważnych defektach) przy zwiększonym spożyciu węglowodanów i suplementacji MCT.</p> <p>Podczas choroby pacjenci są narażeni na dekompensację metaboliczną z powodu zwiększonej lipolizy i utleniania kwasów tłuszczowych – w takich sytuacjach konieczne jest szybkie dostarczenie glukozy, zgodnie z protokołem postępowania awaryjnego.</p> <p><u>Postępowanie awaryjne:</u></p> <p>W sytuacji grożącej wystąpieniem rabdomiolizy należy zastosować postępowanie awaryjne oparte na dostarczeniu wysokiej dawki węglowodanów i płynów. Przepisy powinny być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta – celem jest dostarczenie co najmniej normalnej podaży energii dla wieku, można rozważyć dodatkowe płyny, dodatek MCT. Napoje można podawać doustnie, ale jeśli występują problemy z apetytem, należy je podawać przez zgłębnik, żeby zapewnić pobieranie odpowiedniej ilości płynów i energii. Leczenie awaryjne należy kontynuować do czasu ustąpienia objawów. W razie pogorszenia stanu konieczne jest zgłoszenie do szpitala.</p> <p>Standardowe postępowanie awaryjne:</p> <table border="1" data-bbox="363 1037 1442 1335"> <thead> <tr> <th rowspan="2">wiek [lata]</th> <th rowspan="2">stężenie CHO [%]</th> <th colspan="2">energia w 100 ml</th> <th rowspan="2">osmolalność [mOsm/kg H<sub>2</sub>O]</th> <th rowspan="2">objętość (ml) na dzień, doustnie*</th> </tr> <tr> <th>kcal</th> <th>kJ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;0,5</td> <td rowspan="2">10</td> <td rowspan="2">40</td> <td rowspan="2">167</td> <td rowspan="2">103</td> <td>150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>0,5-1</td> <td>120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>15</td> <td>60</td> <td>250</td> <td>174</td> <td>11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg</td> </tr> <tr> <td>2-9</td> <td>20</td> <td>80</td> <td>334</td> <td>245</td> <td rowspan="2">&gt;20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg &gt; 20 kg, maks. 2500 ml/dzień</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>25</td> <td>100</td> <td>418</td> <td>342</td> </tr> </tbody> </table> <p>* zalecaną dobową dawkę należy podać w ciągu 24 h, co 1-3 h, doustnie lub przez zgłębnik (jako bolus lub ciągle)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>	wiek [lata]	stężenie CHO [%]	energia w 100 ml		osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość (ml) na dzień, doustnie*	kcal	kJ	<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę	0,5-1	120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę	1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg	2-9	20	80	334	245	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień	>10	25	100	418	342
wiek [lata]	stężenie CHO [%]			energia w 100 ml				osmolalność [mOsm/kg H <sub>2</sub> O]	objętość (ml) na dzień, doustnie*																									
		kcal	kJ																															
<0,5	10	40	167	103	150/kg, maks. 1200 ml na dobę																													
0,5-1					120-150/kg, maks. 1200 ml na dobę																													
1-2	15	60	250	174	11-20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg																													
2-9	20	80	334	245	>20 kg: 100 ml/kg do 10 kg + 50 ml/kg do 20 kg + 25 ml/kg > 20 kg, maks. 2500 ml/dzień																													
>10	25	100	418	342																														

Skróty: **BDA** – British Dietetic Association; **BIMDG** – British Inherited Metabolic Disease Group; **CHO** – węglowodany; **GA1** – acyduria glutarowa typu 1 (ang. glutaric acidemia type-1); **LCHAD** – dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase); **MMA** – acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria); **PA** – acyduria propionowa (ang. propionic acidemia); **RCT** – badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial); **SERC/GMDI** – Southeast Regional Genetics Network/Genetic Metabolic Dietitians International; **UCD** – (ang. urea cycle disorders) zaburzenia cyklu mocznikowego; **VLCAD** – dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase); **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S. 10, saszetki á 21 g; S.O.S. 15, saszetki á 31 g; S.O.S. 20, saszetki á 42 g oraz S.O.S. 25, saszetki á 52 g, we wskazaniach: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- 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/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.02.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: S.O.S., S.O.S. 10, S.O.S. 15, S.O.S. 20, S.O.S. 25, dried glucose syrup.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z otrzymanymi w toku prac nad raportem opiniami ekspertów klinicznych, oceniany śsspż S.O.S. przeznaczony jest do doraźnego stosowania w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na energię. W swej opinii dr n. med. Joanna Taybert, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazuje, że część pacjentów wypracowała własne sposoby postępowania doraźnego oparte o domowo wykonywane (niewystandaryzowane: zagrożenie zbyt małą zawartością węglowodanów, lub zbyt dużym stężeniem zagrażającym wymiotami) roztwory glukozy, maltodekstryny (np. Fantomalt) czy cukru. Z kolei dr n. med. Dariusz Rokicki z Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” wskazuje, że dostępny na polskim rynku produkt Fantomalt ma zastosowanie zbieżne z ocenianym produktem S.O.S. Wskazywany przez ekspertów Fantomalt jest preparatem dostępnym bez recepty (OTC), w związku z czym nie będzie stanowić komparatora dla ocenianej technologii.

Wg danych przekazanych przez MZ, w 2019 r. nie sprowadzono w ramach importu docelowego innych śsspż w analizowanych wskazaniach. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w analizowanych wskazaniach nie są refundowane żadne śsspż o zbliżonym składzie.

Biorąc pod uwagę powyższe komparatorem dla ocenianej technologii jest BSC.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego śsspż przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dn. 9.02.2021 r. Zastosowane w bazach strategię wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>acyduria propionowa</li> <li>acyduria glutarowa</li> <li>acyduria metylomalonowa</li> <li>hiperamonemia pierwotna</li> <li>deficyt LCHAD</li> <li>deficyt VLCAD</li> </ul>	populacja inna niż w kryteriach włączenia badań
<b>Interwencja</b>	produkt S.O.S. lub inny roztwór węglowodanowy stosowany jako uzupełnienie diety	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Komparatory</b>	nie ograniczono	nie ograniczono
<b>Punkty końcowe</b>	punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	doniesienia dotyczące wyłącznie mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizowane badania kliniczne</li> </ul> Badania wtórne: <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne/ metaanalizy</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych lub badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków</li> </ul>	badania na zwierzętach, badania linii komórkowych, analizy ekonomiczne, badania kliniczne I i II fazy artykuły poglądowe, przeglądy niesystematyczne opublikowane jako artykuły, listy do redakcji
<b>Inne kryteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje pełnotekstowe</li> <li>abstrakty konferencyjne</li> <li>publikacje w języku polskim lub angielskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w językach innych niż polski i angielski.</li> </ul>

### 9.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

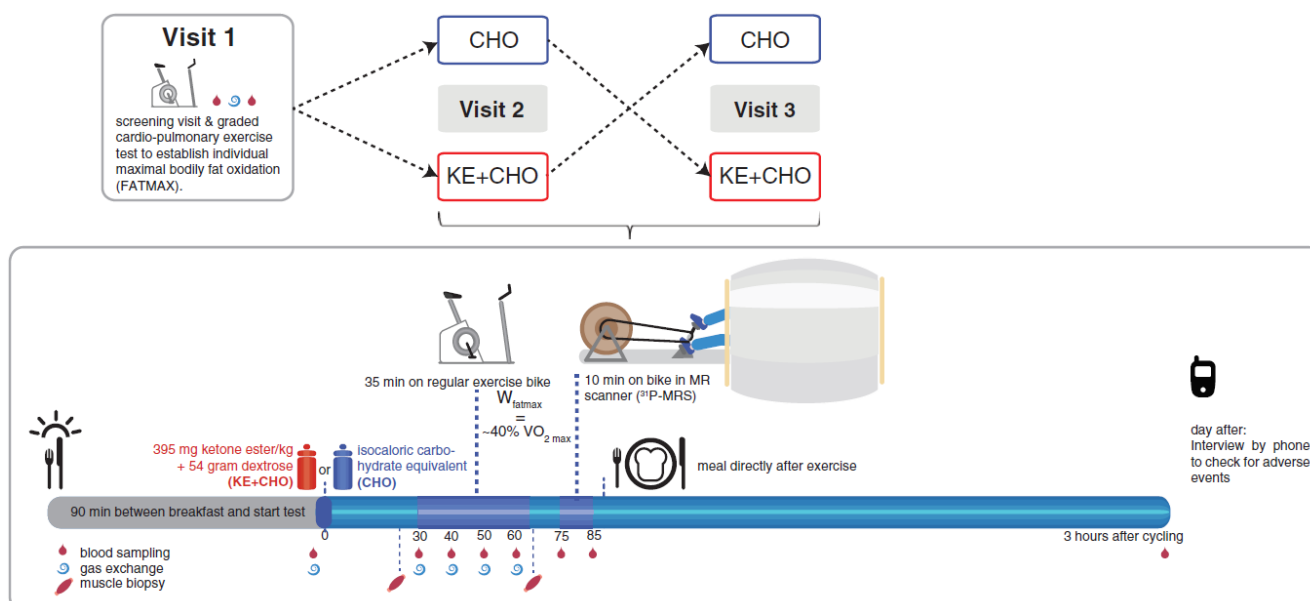
W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono randomizowane otwarte badanie typu cross-over Bleeker 2020, w którym brali udział pacjenci z VLCADD. Odnaleziono także abstrakt konferencyjny

MacDonald 2010 zawierający opis serii przypadków pacjentów z acydurią glutarową typu I i chorobami współistniejącymi.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka badania Bleeker 2020 włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Bleeker 2020</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ESN, the Dutch Society for Inborn Errors of Metabolism, Stichting Spieren voor Spieren, National Institute of Health (grant)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoosódkowe;</li> <li>- randomizowane</li> <li>- typu <i>cross-over</i>;</li> <li>- podwójnie zaślepienie;</li> <li>- interwencje: ester ketonowy (395 mg/kg) + dekstroza (54 g) w postaci napoju (KE+CHO) węglowodanowy napój izokaloryczny zawierający wyłącznie dekstrozę (CHO)</li> </ul> <p>Badanie składało się z 3 sesji treningowych, które odbywały się w co najmniej tygodniowych odstępach. W trakcie pierwszej, pacjenci wykonywali stopniowy test krążeniowo-oddechowy (ang. <i>Cardio-Pulmonary Exercise Test</i>, CPET) z wykorzystaniem stacjonarnego ergometru rowerowego. Na podstawie jego wyników określono wysiłek odpowiadający maksymalnemu utlenianiu tkanki tłuszczowej (FATMAX) dla każdego badanego.</p> <p>Sesje 2. i 3. obejmowały ćwiczenia na ergometrze trwające 35 min, dostosowane do FATMAX każdego z pacjentów. Pół godziny przed przystąpieniem do ćwiczeń pacjenci otrzymywali KE+CHO lub CHO (w kolejnym tygodniu odwrotnie).</p> <p>Po zakończeniu ćwiczeń na ergometrze, pacjenci byli przewożeni do MRI, gdzie w trakcie badania przez 10 minut pedałowali w pozycji leżącej.</p>	<p><u>Liczba pacjentów (N=5; M/K: 4/1)</u> <u>Me wieku: 22 lata (zakres: 17-45)</u></p> <p>Pacjenci z VLCADD zdiagnozowanym na podstawie analizy enzymatycznej limfocytów i fibroblastów w połączeniu z mutacjami białelicznymi w genie ACADVL (OMIM 609575).</p> <p>W wywiadzie u żadnego z pacjentów nie występowała historia nieprawidłowej czynności układu krążenia.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dynamika zmian stężenia fosfokreatyny mięśnia czworogłowego (ang. <i>quadriceps phosphocreatine</i>, PCr), fosforanu nieorganicznego (ang. <i>inorganic phosphate</i>, Pi) i pH podczas wysiłku i regeneracji badana metodą spektroskopii <math>^{31}\text{P}</math>-MR <i>in vivo</i>.</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom w krwi pełnej betahydroksymaślanu (BHB) i glukozy</li> <li>• poziom w osoczu mleczanu, kinazy kreatynowej (CK), wolnych kwasów tłuszczowych, insuliny i acylokarnityny</li> <li>• ocena metabolitów mięśniowych</li> <li>• ocena wymiany gazowej w drogach oddechowych</li> <li>• subiektywna ocena wysiłku i dolegliwości fizycznych po wysiłku</li> </ul>

Rysunek 1. Schemat badania Bleeker 2020



### 9.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

#### Bleeker 2020

Stosunek Pi/PCr w mięśniach nóg w trakcie ćwiczeń u 3 pacjentów był o 40% niższy w ramieniu CHO, przy takim samym znormalizowanym wysiłku w obu badanych grupach. Po wysiłku szybkość regeneracji metabolizmu oksydacyjnego indeksowana przez stałą czasową powrotu PCr do poziomu podstawowego była identyczna w obu ramionach.

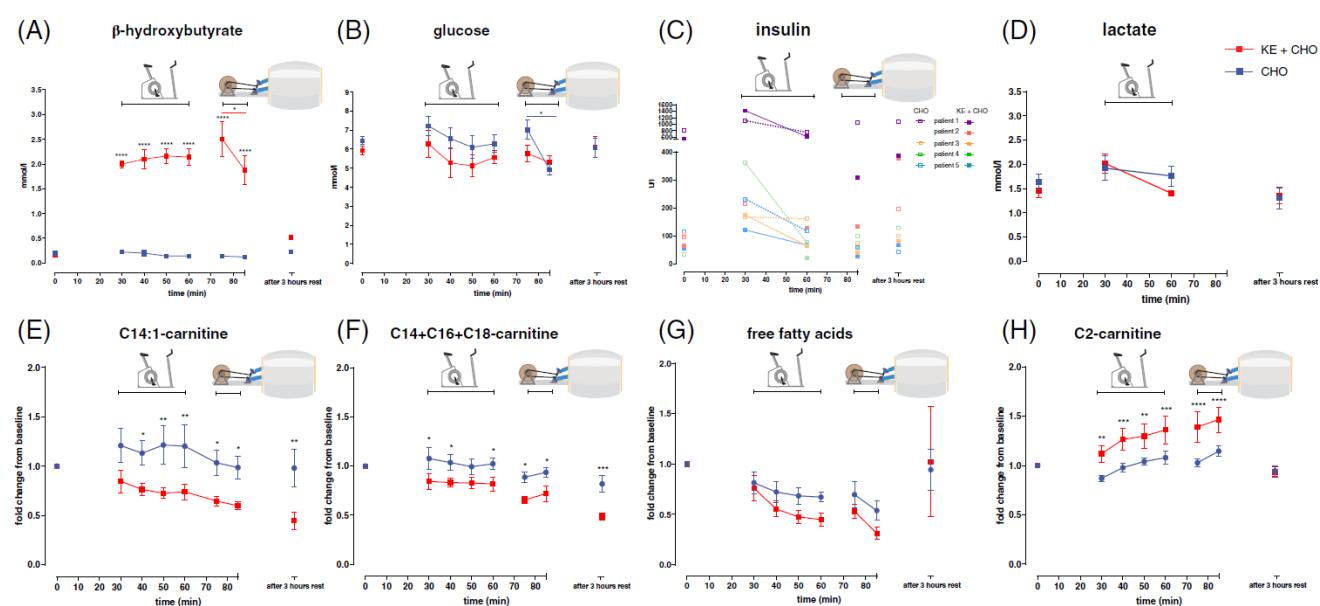
Trwający submaksymalny wysiłek fizyczny nie doprowadził do uszkodzenia mięśni w trakcie żadnej z wizyt, o czym świadczy brak istotnego wzrostu poziomu kinazy kreatynowej w osoczu. Średnia wartość punktacji w skali Borg (subiektywna ocena wysiłku fizycznego) wzrosła z 8 pkt na początku do 12 pkt na koniec wysiłku (rower stacjonarny) i nie różniła się istotnie między badanymi grupami. Tętno wzrosło umiarkowanie w obu ramionach badania. Współczynnik oddechowy (ang. respiratory quotient, RQ) był wyższy w ramieniu CHO w porównaniu z KE+CHO, jednak w obu ramionach jego wartość była zbliżona do 0,9.

Poziom betahydroksymaślanu we krwi w 30 minut po podaniu CHO lub KE+CHO i podczas wysiłku, w trakcie całego badania był IS niższy w ramieniu CHO w porównaniu z KE+CHO. Z kolei średni poziom glukozy we krwi pozostawał w normie w obu badanych grupach (CHO  $6,4 \pm 0,7$  vs. KE+CHO  $5,7 \pm 0,4$  mmol/L), przy czym w grupie CHO spadł istotnie w czasie wysiłku wykonywanego podczas badania MRI (z 7,0 do 5,0 mmol/L,  $p < 0,05$ ). U wszystkich pacjentów poziom insuliny w osoczu zwiększał się przejściowo w odpowiedzi na każdy napój i powracał do poziomu wyjściowego podczas pierwszego wysiłku (rower stacjonarny). Poziom mleczanu w osoczu w obu ramionach badania pozostawał na poziomie 1-2 mmol/L w czasie jazdy na rowerze stacjonarnym.

Stężenie długołańcuchowej acylokarnityny w osoczu w grupie CHO było wyższe niż w grupie KE+CHO w czasie 4 godzin od podania napoju, w tym w trakcie wysiłku fizycznego, natomiast poziom acetylokarnityny był niższy w grupie CHO. Z kolei poziom wolnych kwasów tłuszczowych spadł w obu badanych grupach po podaniu napoju.

Oba badane napoje były tolerowane przez pacjentów, przy czym dwóch badanych zgłaszało przejściowe nudności (łagodne do umiarkowanych) po spożyciu KE+CHO, a u jednego pacjenta doszło do wymiotów przez co badanie należało powtórzyć innego dnia. Pacjenci Ci zgłaszali również łagodne uczucie pieczenia serca i wzdęcia podczas jazdy na rowerze stacjonarnym (w pozycji pionowej). Nie odnotowano dolegliwości jelitowych (np. skurcze jelit, biegunka). Jeden pacjent zgłosił umiarkowane skurcze mięśni podczas jazdy, jednak był w stanie dokończyć ćwiczenie.

Rysunek 2. Wyniki badania Bleeker 2020



#### MacDonald 2010 – abstrakt konferencyjny

W abstrakcie przedstawiono opis 9 przypadków pacjentów z **acydurią glutarową typu I (GA1)** i chorobami współistniejącymi (Me wieku: 3 lata; zakres 1-11 lat; encefalopatia u 6 pacjentów), u których stosowano żywienie



doraźne w sytuacjach awaryjnych (ang. emergency feeds, EF). EF składało się z mieszanki aminokwasów bez lizyny, z niską zawartością tryptofanu (ang. lysine-free, low tryptophan amino acids) w dawce 1 g/kg m.c./dzień podawanej w saszetkach zawierających 5 g ekwiwalentu białka (GA amino acids; Vitaflo International) oraz z polimeru glukozy w dawce dostosowanej do wieku, w postaci saszetek (SOS; Vitaflo International). U 6 pacjentów EF podawano przez 24 h dojelitowo w domu (chyba, że wystąpiła nietolerancja pokarmu lub gorączka), natomiast pozostali pacjenci przyjmowali EF doustnie. W przypadku nietolerancji pokarmu, LF/LTAA podawano w postaci ciągłego wlewu dojelitowego z jednoczesnym wlewem dożylnym 10% roztworu glukozy.

W ciągu dwóch lat EF używano co najmniej 45 razy (średnio 6 razy/pacjent; zakres 1-10 razy). Choroby współistniejące prowadziły do hospitalizacji w 15 przypadkach (33%), przy równym rozkładzie między dziećmi żywionymi dojelitowo w domu i dziećmi przyjmującymi EF doustnie. U 1 pacjenta, u którego poza GA1 występowało również zwyrodnienie istoty białej, doszło do pogorszenia encefalopatii. Autorzy wskazują, że dzięki wykorzystaniu produktów zawierających odmierzone porcje EF, opiekunowie w razie potrzeby szybko mogą je przygotować i podać dzieciom, co jest najistotniejsze w celu poprawy skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania.

## 9.4. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opracowaną na podstawie ulotki produktu S.O.S. oraz danych odnalezionych na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO oraz w bazie ADRR.

### Ulotka śsspż S.O.S

W ulotce preparatu S.O.S przedstawiono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa: produkt należy stosować pod ścisłą kontrolą lekarską wyłącznie u pacjentów ze zdiagnozowanymi wrodzonymi wadami metabolicznymi, produkt nie może być jedynym źródłem pożywienia, produkt wyłącznie do podawania dojelitowego.

### URPL

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie internetowej URPL.

### EMA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie na stronie EMA.

### FDA

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System).

### WHO

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess.

### Baza ADRR

Analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji lub interwencji o podobnym składzie przy pomocy wyszukiwarki w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków.

## 9.5. Podsumowanie analizy klinicznej

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono randomizowane otwarte badanie typu *cross-over* Bleeker 2020, w którym brali udział pacjenci z VLCADD oraz abstrakt konferencyjny MacDonald 2010 zawierający opis serii przypadków pacjentów z acydurią glutarową typu I i chorobami współistniejącymi. Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dotyczących stosowania produktu S.O.S. (lub roztworów węglowodanowych) w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną acydurią propionową, acydurią metylomalonową, hiperamonemią pierwotną i deficytem LCHAD.

Niedobór dehydrogenazy acylo-CoA o bardzo długim łańcuchu (VLCADD) jest wrodzonym błędem utleniania kwasów tłuszczowych (FAO, ang. fatty acid oxidation). Pomimo wczesnej diagnozy, brak możliwości terapeutycznych, może powodować u pacjentów szerokie spektrum kliniczne, od zgonu niemowląt po

nietolerancję wysiłku i podwyższone ryzyko rabdomiolizy wysiłkowej (rozpad mięśni) w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym. Te ostatnie objawy u pacjentów z VLCADD przypisuje się niezdolności utleniania węglowodanów (CHO, ang. carbohydrate oxidation) w celu kompensacji utraty zdolności mitochondrialnej FAO bez ryzyka wyczerpania glikogenu i późniejszego wyczerpania głównego nośnika energii w komórkach – ATP podczas długotrwałego wysiłku. W badaniu Bleeker 2020 interwencją ocenianą stanowił ester ketonowy (KE) podawany z węglowodanowym napojem izokalorycznym zawierającym wyłącznie dekstrozę (CHO), natomiast w ramieniu komparatora stosowano wyłącznie CHO, co z kolei stanowi interwencję zbliżoną do ocenianej w ramach niniejszego opracowania, tj. suszonego syropu glukozowego. W związku z tym, że CHO było stosowane w ramieniu komparatora, wnioskowanie o jego skuteczności jest znacznie ograniczone. Wszelkie wyniki i wnioski z badania koncentrują się wokół KE. Celem badania było wykazanie, czy dodatkowe podanie estru ketonowego do dekstrozy przed wysiłkiem fizycznym może chronić pacjentów z VLCADD przed wyczerpaniem glikogenu i rabdomiolizą. Wyniki badania Bleeker 2020 wykazały, że spożycie estru spowodowało u wszystkich pacjentów łagodną ketozę we krwi, a także znaczny wychwyty betahydroksymaślanu (BHB) przez mięśnie szkieletowe, podczas gdy poziom glukozy we krwi pozostał w normalnym zakresie podczas całego protokołu badania. Poziom ketozy we krwi był zgodny z wynikami u zdrowych osób. Również stężenia długołańcuchowych acylokarnityn w osoczu były znacznie niższe podczas wysiłku po zastosowaniu estru ketonowego. Zaobserwowano także, że stosunek Pi / PCr w mięśniach nóg podczas ćwiczeń przy obciążeniu FATMAX był niższy u większości pacjentów po zastosowaniu estru ketonowego. Otrzymane wyniki sugerują, że dodanie KE do CHO może przynieść dodatkowe korzyści u pacjentów z VLCADD. Niemniej jednak wyniki dla ramienia otrzymującego wyłącznie CHO wskazują również na skuteczność dekstrozy w zakresie unormowania ocenianych parametrów laboratoryjnych w trakcie wzmożonego wysiłku fizycznego, co stanowi główny cel stosowania badanych preparatów. Zastosowanie w badaniu Bleeker 2020 innej niż oceniana interwencja, a także usytuowanie jej w ramieniu komparatora, stanowi podstawowe jego ograniczenie, aczkolwiek badanie to jest jedynym odnalezionym dowodem naukowym, w którym przedstawiono wyniki dla doraźnego zastosowania roztworów węglowodanowych w deficycie VLCAD.

W abstrakcie konferencyjnym MacDonald 2010 odniesiono się wyłącznie do częstości zastosowania żywienia doraźnego (EF) w postaci mieszanki aminokwasów bez lizyny, z niską zawartością tryptofanu oraz polimeru glukozy (preparat SOS) u 9 pacjentów z acydurią glutarową typu I. Wykazano, że w ciągu dwóch lat EF używano co najmniej 45 razy (średnio 6 razy/pacjent; zakres 1-10 razy).

Należy podkreślić, że preparat S.O.S nie zastąpi właściwie prowadzonego leczenia dietetycznego u pacjentów z analizowanymi chorobami metabolicznymi, gdyż stanowi przede wszystkim element interwencji terapeutycznej doraźnej.

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

### 10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 16.12.2020 r (znak: PLD.45341.1056.2020.3.AD), w 2019 roku wydano 4 decyzje dotyczące sprowadzenia z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S.:

- S.O.S. 10, saszetki á 21 g, op. 30 saszetek, 266,81 zł netto – 1 pacjent;
- S.O.S. 15, saszetki á 31 g, op. 30 saszetek, 187,47 zł netto – 2 pacjentów;
- S.O.S. 20, saszetki á 42 g, op. 30 saszetek, 194,15 zł netto – 0 pacjentów;
- S.O.S. 25, saszetki á 52 g, op. 30 saszetek, 282,22 zł netto – 1 pacjent;

we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.

W przekazanej AOTMiT opinii dr n. med. Dariusz Rokicki z Kliniki Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” wskazał, że dokładnie takie samo zastosowanie, jak oceniany śsspż S.O.S. ma dostępny na rynku polskim produkt Fantomalt (proszek), którego opakowanie (puszka 400 g) kosztuje od ok. 30 zł do ok. 45 zł<sup>4</sup>. Natomiast dr n. med. Joanna Taybert, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazuje, że *część pacjentów wypracowała własne sposoby postępowania doraźnego oparte o domowo wykonywane (niewystandaryzowane: zagrożenie zbyt małą zawartością węglowodanów, lub zbyt dużym stężeniem zagrażającym wymiotami) roztwory glukozy, maltodekstryny (np. Fantomalt) czy cukru*. Porównanie kosztu wnioskowanych technologii oraz wymienianego przez ekspertów produktu Fantomalt przedstawiono w poniższej.

Tabela 8. Zestawienie kosztów śsspż S.O.S. oraz Fantomalt

Produkt	S.O.S. 10	S.O.S. 20	S.O.S. 30	S.O.S. 40	Fantomalt
Pojemność [g]	saszetka: 21 opak.: 630	saszetka: 31 opak.: 930	saszetka: 42 opak.: 1 260	saszetka: 52 opak.: 1 560	400
Koszt opakowania [zł]	266,81 <sup>a</sup>	187,47 <sup>a</sup>	194,15 <sup>a</sup>	282,22 <sup>a</sup>	od 28,89 do 44,27 <sup>4</sup>
Koszt 1 g [zł] <sup>b</sup>	0,42	0,21	0,15	0,18	od 0,07 do 0,11

<sup>a</sup> koszt netto na podst. zlecenia MZ

<sup>b</sup> koszt w perspektywie wspólnej; w przypadku wydania zgody na refundację, pacjent będzie ponosił odpłatność ryczałtową za opakowanie, natomiast pozostałą część kosztu opakowania będzie pokrywać NFZ; koszt produktu Fantomalt w całości pokrywany jest przez pacjenta (produkt nier refundowany ze środków publicznych)

### 10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

W opinii ekspertów klinicznych (rozdz. 3.2) liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją waha się od ok. 40 do ok. 150 osób, przy czym dr Taybert uważa, że 10-15 osób mogłoby korzystać z niej na stałe. Zgodnie ze wskazaniem producenta, środek S.O.S. powinien być stosowany doraźnie w sytuacjach awaryjnych. W związku z tym nie jest możliwe oszacowanie liczebności populacji, ponieważ nie da się przewidzieć częstotliwości doraźnego stosowania preparatu oraz ilości preparatu jaka będzie odpowiednia dla indywidualnego pacjenta (dawka zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia).

<sup>4</sup> Zestawienie cen aptek/sklepów internetowych: <https://www.ceneo.pl/26862392> (data dostępu: 11.02.2021 r.)

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 23.09.2020 r., znak PLD.46434.1056.2020.AD (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego:

- S.O.S. 10, proszek, saszetka á 21 g,
- S.O.S. 15, proszek, saszetki á 31 g,
- S.O.S. 20, proszek, saszetki á 42 g,
- S.O.S. 25, proszek, saszetki á 52 g

we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.

### Problem zdrowotny

#### Acyduria propionowa

Acyduria propionowa (ang. propionic acidemia, PA) (ICD-10: E71.1), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana przez niedobór aktywności karboksylazy propionilo-koenzymu A. Enzym ten jest potrzebny podczas przemiany m.in. niektórych aminokwasów i cholesterolu. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii.

#### Acyduria glutarowa typu 1

Acyduria glutarowa typu 1 (ang. glutaric acidemia type-1, GA1) (ICD-10: E71.3), zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency, GDD) jest zaburzeniem neurometabolicznym dziedziczonym autosomalnie recesywnie, należącym do chorób rzadkich. Charakteryzuje się przełomami ostrej encefalopatii, które powodują uszkodzenia w prążkowie oraz poważne zaburzenia ruchu o charakterze dystonii i dyskinezy.

#### Acyduria glutarowa typu 2

Acyduria glutarowa typu II (ang. glutaric aciduria type 2, glutaric acidemia type 2), nazywana również niedoborem dehydrogenaz acylo-CoA kwasów tłuszczowych (ang. multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MAD deficiency, MADD), jest ultraradkim zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych i aminokwasów. Choroba jest klinicznie heterogenna, od ciężkiej postaci noworodkowej, do łagodnej u dzieci i dorosłych.

#### Acyduria metylomalonowa

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA) (ICD-10: E71.1) jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu.

#### Hiperamonemia pierwotna

Hiperamonemia jest definiowana jako stężenie amoniaku w osoczu >50  $\mu\text{mol/l}$  (>100  $\mu\text{mol/l}$  u noworodków). Gromadzenie amoniaku w ciele pacjenta jest skutkiem zaburzenia działania cyklu moczniowego (ang. urea cycle disorders, UCD). Przyczyny mogą być pierwotne (wrodzone) lub wtórne (np. na skutek innych zaburzeń, pośrednio wpływających na cykl moczniowy). W połączeniu z objawami klinicznymi jest traktowany jako stan nagły. Hiperamonemia pierwotna odnosi się do wrodzonych deficytów enzymów uczestniczących w cyklu moczniowym. Opisano kilka typów niedoborów enzymów prowadzących do występowania następujących chorób: niedobór liazy argininobursztynianowej (ALS), niedobór syntazy argininobursztynianowej (ASS), syntazy karbamoilofosforanowej 1, niedobór karbamoilotransferazy ornitynowej (OTC), niedobór arginazy 1 (ARG1), niedobór syntazy N-acetyloglutaminianu (NAGS) i zespół hiperornitynemia, hiperamonemia, homocytrulinemia.

#### Deficyt LCHAD

Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (niedobór LCHAD, ang. long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency, LCHAD deficiency) (ICD-10: E71.3) należy w populacji polskiej do najczęściej ujawniających się klinicznie zaburzeń procesu oksydacji kwasów

tłuszczowych. Białko o aktywności 3-hydroksyacylo-CoA długołańcuchowych kwasów tłuszczowych jest częścią białka trójfunkcyjnego MTP, związanego z wewnętrzną błoną mitochondrialną, które katalizuje trzy kolejne reakcje w procesie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych.

### Deficyt VLCAD

Deficyt dehydrogenazy acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu (ang. very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCAD deficiency) (ICD-10: E71.3) jest klinicznie podobny do deficytu LCHAD. Również należy do grupy zaburzeń zużytkowania wolnych kwasów tłuszczowych spowodowanych upośledzeniem ich utleniania wewnątrzmitochondrialnego (zaburzenia  $\beta$ -oksydacji kwasów tłuszczowych).

### **Rekomendacje kliniczne**

Pomimo różnic w zaleceniach dotyczących postępowania żywieniowego w przypadku dobrego samopoczucia, podstawowe rekomendacje dotyczące postępowania w sytuacjach awaryjnych są tożsame – konieczne jest zapewnienie pożywienia wysokoenergetycznego (nawet powyżej normalnego zapotrzebowania energetycznego), co zapobiega katabolizmowi i promuje anabolizm.

Postępowanie awaryjne ma na celu spowolnienie i zatrzymanie szkodliwych przemian, które mogą prowadzić do dekompensacji metabolicznej, następnie komplikacji i poważnych powikłań. Powinno być wdrożone jak najszybciej po zaobserwowaniu niepokojących objawów i kontynuowane do momentu ich ustąpienia, jednak takie postępowanie nie może być prowadzone zbyt długo – nie jest to żywienie wypełniające normalne (dostosowane w zależności od schorzenia) zapotrzebowanie żywieniowe. Jeśli stan pacjenta, pomimo wdrożenia protokołu postępowania awaryjnego, pogarsza się, konieczne jest zgłoszenie do szpitala. Tak samo należy postąpić, jeśli pacjent odmawia przyjmowania napojów, występują trudne do opanowania wymioty i / lub biegunka lub jeśli poprawa nie następuje w ciągu 24-48 h.

Napój, jaki powinien stanowić podstawę postępowania awaryjnego, to roztwór łatwo przyswajalnych węglowodanów. W zależności od schorzenia może zostać wzbogacony o elektrolity (poprawa nawodnienia), tłuszcz (inne źródło energii) lub mieszanki aminokwasów. We wszystkich wytycznych wskazane jest przerwanie podawania naturalnych białek, jednak przerwa nie powinna być dłuższa niż 24-48 h, a ponowne wprowadzanie powinno odbywać się stopniowo. Bardzo ważne jest unikanie okresów głodu poprzez regularne karmienie, w postępowaniu awaryjnym co 2-3 godziny, zarówno w ciągu dnia, jak i w nocy.

Większość wytycznych podaje podstawowy przepis na roztwór węglowodanów o odpowiednim stężeniu dostosowanym do wieku lub wagi pacjenta (szczególnie w przypadku małych dzieci). Jednakże często podkreślane jest, że są to ogólne wskazówki, zaś każdy pacjent ze schorzeniem metabolicznym powinien mieć opracowany indywidualny plan postępowania awaryjnego, dostosowany do wieku, wagi, zapotrzebowania energetycznego i stanu klinicznego danego pacjenta (decyzja dotycząca podawania tłuszczu, mieszanek aminokwasów, kontynuacja suplementacji i podawania leków).

Nie odnaleziono szczegółowych wytycznych postępowania w przypadku acydurii glutarowej typu 2. Odnaleziono jedynie wytyczne postępowania ratunkowego BIMDG, które są tożsame z postępowaniem w przypadku deficytów LCHAD i VLCAD, w związku z tym odstąpiono od ich opisywania niezależnie.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wg danych przekazanych przez MZ, w 2019 r. nie sprowadzono w ramach importu docelowego innych śssp w analizowanych wskazaniach. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ w analizowanych wskazaniach nie są refundowane żadne śssp o zbliżonym składzie. Biorąc pod uwagę powyższe komparatorem dla ocenianej technologii jest BSC.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono randomizowane otwarte badanie typu *cross-over* Bleeker 2020, w którym brali udział pacjenci z VLCADD oraz abstrakt konferencyjny MacDonald 2010 zawierający opis serii przypadków pacjentów z acydurią glutarową typu I i chorobami współistniejącymi. Nie odnaleziono natomiast dowodów naukowych dotyczących stosowania produktu S.O.S. (lub roztworów węglowodanowych) w populacji pacjentów ze zdiagnozowaną acydurią propionową, acydurią metylomalonową, hiperamonemią pierwotną i deficytem LCHAD.

W badaniu Bleeker 2020 interwencję ocenianą stanowił ester ketonowy (KE) podawany z węglowodanowym napojem izokalorycznym zawierającym wyłącznie dekstrozę (CHO), natomiast w ramieniu komparatora stosowano wyłącznie CHO, co z kolei stanowi interwencję zbliżoną do ocenianej w ramach niniejszego opracowania. W związku z tym, że CHO było stosowane w ramieniu komparatora, wnioskowanie o jego skuteczności jest znacznie ograniczone. Wszelkie wyniki i wnioski z badania koncentrują się wokół KE. Celem badania było wykazanie, czy dodatkowe podanie estru ketonowego do dekstrozy przed wysiłkiem fizycznym może

chronić pacjentów z VLCADD przed wyczerpaniem glikogenu i rabdomiolizą. Wyniki badania Bleeker 2020 wykazały, że spożycie estru spowodowało u wszystkich pacjentów łagodną ketozę we krwi, a także znaczny wychwyt betahydroksymaślanu (BHB) przez mięśnie szkieletowe, podczas gdy poziom glukozy we krwi pozostał w normalnym zakresie podczas całego protokołu badania. Poziom ketozy we krwi był zgodny z wynikami u zdrowych osób. Również stężenia długocząściowych acylokarnityn w osoczu były znacznie niższe podczas wysiłku po zastosowaniu estru ketonowego. Zaobserwowano także, że stosunek Pi / PCr w mięśniach nóg podczas ćwiczeń przy obciążeniu FATMAX był niższy u większości pacjentów po zastosowaniu estru ketonowego. Otrzymane wyniki sugerują, że dodanie KE do CHO może przynieść dodatkowe korzyści u pacjentów z VLCADD. Niemniej jednak wyniki dla ramienia otrzymującego wyłącznie CHO wskazują również na skuteczność dekstrozy w zakresie unormowania ocenianych parametrów laboratoryjnych w trakcie wzmożonego wysiłku fizycznego, co stanowi główny cel stosowania badanych preparatów. Zastosowanie w badaniu Bleeker 2020 innej niż oceniana interwencja, a także usytuowanie jej w ramieniu komparatora, stanowi podstawowe jego ograniczenie, aczkolwiek badanie to jest jedynym odnalezionym dowodem naukowym, w którym przedstawiono wyniki dla doraźnego zastosowania roztworów węglowodanowych w deficycie VLCAD.

W abstrakcie konferencyjnym MacDonald 2010 odniesiono się wyłącznie do częstości zastosowania żywienia doraźnego (EF) w postaci mieszanki aminokwasów bez lizyny, z niską zawartością tryptofanu oraz polimeru glukozy (preparat SOS) u 9 pacjentów z acydurią glutarową typu I. Wykazano, że w ciągu dwóch lat EF używano co najmniej 45 razy (średnio 6 razy/pacjent; zakres 1-10 razy).

W ulotce preparatu S.O.S przedstawiono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa: produkt należy stosować pod ścisłą kontrolą lekarską wyłącznie u pacjentów ze zdiagnozowanymi wrodzonymi wadami metabolicznymi, produkt nie może być jedynym źródłem pożywienia, produkt wyłącznie do podawania dojelitowego.

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianego produktu.

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2019 roku wydano 4 decyzje dotyczące sprowadzenia z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego S.O.S.:

- S.O.S. 10, saszetki á 21 g, op. 30 saszetek, 266,81 zł netto – 1 pacjent;
- S.O.S. 15, saszetki á 31 g, op. 30 saszetek, 187,47 zł netto – 2 pacjentów;
- S.O.S. 20, saszetki á 42 g, op. 30 saszetek, 194,15 zł netto – 0 pacjentów;
- S.O.S. 25, saszetki á 52 g, op. 30 saszetek, 282,22 zł netto – 1 pacjent;

we wskazaniu: uzupełnienie diety w acydurii propionowej, acydurii glutarowej, acydurii metylomalonowej, hiperamonemii pierwotnej, deficycie LCHAD, deficycie VLCAD.

W opinii ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją waha się od ok. 40 do ok. 150 osób, przy czym dr Taybert uważa, że 10-15 osób mogłoby korzystać z niej na stałe. Zgodnie ze wskazaniem producenta, środek S.O.S. powinien być stosowany doraźnie w sytuacjach awaryjnych. W związku z tym nie jest możliwe oszacowanie liczebności populacji, ponieważ nie da się przewidzieć częstotliwości doraźnego stosowania preparatu oraz ilości preparatu jaka będzie odpowiednia dla indywidualnego pacjenta (dawka zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia).

## 12. Źródła

<b>Badania pierwotne</b>	
<b>Bleeker 2020</b>	Bleeker JC, Visser G, Clarke K, et al. <i>Nutritional ketosis improves exercise metabolism in patients with very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency</i> . J Inherit Metab Dis. 2020 Jul;43(4):787-799. doi: 10.1002/jimd.12217. Epub 2020 Feb 5. PMID: 31955429; PMCID: PMC7384182.
<b>MacDonald 2010</b>	MacDonald A <i>Practical emergency feeding management in GA1 during illness</i> . Journal of inherited metabolic disease 2010; Conference:S171.
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>Baumgartner 2014</b>	Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. <i>Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia</i> . Orphanet J Rare Dis. 2014 Sep 2;9:130. doi: 10.1186/s13023-014-0130-8. PMID: 25205257; PMCID: PMC4180313.
<b>BIMDG 2017</b>	British Inherited Metabolic Disease Group: <a href="https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp">https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp</a> (data dostępu: 09.02.2021 r.) <a href="https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp">https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp</a> (data dostępu: 09.02.2021 r.)
<b>Boy 2016</b>	Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, et al. <i>Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision</i> . J Inherit Metab Dis. 2017 Jan;40(1):75-101. doi: 10.1007/s10545-016-9999-9. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27853989.
<b>Clinical Paediatric Dietetics 2015</b>	Dixon M., Stafford J., White F., Clayton N., Gallagher J., <i>Disorders of Mitochondrial Energy Metabolism, Lipid Metabolism and Other Disorders</i> , s. 588-636 w: Shaw V. (red.), <i>Clinical Paediatric Dietetics</i> , John Wiley & Sons, Ltd, Wie ka Brytania, 2015, DOI: 10.1002/9781118915349, <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349</a> (data dostępu: 11.02.2021 r.)
<b>Häberle 2019</b>	Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. <i>Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision</i> . J Inherit Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230. doi: 10.1002/jimd.12100. Epub 2019 May 15. PMID: 30982989.
<b>Jurecki 2019</b>	Jurecki E, Ueda K, Frazier D, et al. <i>Nutrition management guideline for propionic acidemia: An evidence- and consensus-based approach</i> . Mol Genet Metab. 2019 Apr;126(4):341-354. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.007. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30879957.
<b>Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases 2015</b>	Van Calcar S., <i>Nutrition Management of Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemia</i> , s. 221-228 w: Bernstein LE., Rohr F., Helm JR. (red.), <i>Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases</i> , Springer International Publishing Switzerland 2015, DOI <a href="https://doi.org/10.1007/978-3-319-14621-8">https://doi.org/10.1007/978-3-319-14621-8</a> (data dostępu: 11.02.2021 r.)
<b>van Calcar 2020</b>	Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. <i>Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach</i> . Mol Genet Metab. 2020 Sep-Oct;131(1-2):23-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.10.001. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33093005.
<b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019</b>	Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianiecka A., <i>Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</i> . <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/">https://www.dietywpediatrii.pl/</a> <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu">https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu</a> (data dostępu: 09.02.2021 r.)
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Kenneson 2020</b>	Kenneson A, Singh RH. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. Orphanet J Rare Dis. 2020 Oct 9;15(1):279. doi: 10.1186/s13023-020-01560-z. PMID: 33036647; PMCID: PMC7545900.
<b>NORD orpha.net</b>	National Organization for Rare Disorders <a href="https://rarediseases.org/">https://rarediseases.org/</a> (data dostępu: 19.02.2021 r.) Orphanet Portal o chorobach rzadkich i lekach sierocych <a href="https://www.orpha.net/">https://www.orpha.net/</a> (data dostępu: 19.02.2021 r.)
<b>Raport nr OT.4311.1.2020</b>	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Liquigen we wskazaniach: deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka lekooporna, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego (nr w BIP /2020)
<b>Raport nr OT.4311.2.2019</b>	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Basic-p we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, acyduria izowalerianowa, acyduria propionowa, kwasica glutarowa, cytrulinemia, deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1), choroba syropu klonowego, zespół Wolfa-Hirschhorna, hiperamonemia typu II, zespół hipogl kemia-hiperamonemia (nr w BIP /2019)
<b>ulotka S.O.S.</b>	<a href="https://www.vitafloousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2020-06/SOS_datasheet.pdf">https://www.vitafloousa.com/sites/g/files/lpfasi266/files/2020-06/SOS_datasheet.pdf</a> (data dostępu: 19.02.2021 r.) <a href="https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/g/files/dnigna406/files/2020-01/sos_app.pdf">https://www.nestlehealthscience.co.uk/sites/g/files/dnigna406/files/2020-01/sos_app.pdf</a> (data dostępu: 19.02.2021 r.)
<b>van Rijt 2020</b>	van Rijt WJ, Jager EA, Allersma DP, et al. Efficacy and safety of D,L-3-hydroxybutyrate (D,L-3-HB) treatment in multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Genet Med. 2020 May;22(5):908-916. doi: 10.1038/s41436-019-0739-z. Epub 2020 Jan 6. PMID: 31904027; PMCID: PMC7200590.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. we wnioskowanym wskazaniu w bazie Medline (data wyszukiwania: 9.02.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
36	((("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain"[Mesh]) OR ("VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])) AND (((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)) Sort by: Publication Date	2
35	(("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR (LCHAD[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract])) AND (((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)) Sort by: Publication Date	0
34	(("Hyperammonemia"[Mesh]) OR (Hyperammonemia[Title/Abstract])) AND (((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)) Sort by: Publication Date	0
33	((((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((Methylmalonic[Title/Abstract] OR (Methylmaloni*[Title/Abstract])) OR ("Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept])) AND (((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)) Sort by: Publication Date	0
32	((((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((glutaric[Title/Abstract] OR (glutari*[Title/Abstract])) OR ("Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept]) OR ("Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept])) AND (((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)) Sort by: Publication Date	0
31	((((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract])) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((propionic[Title/Abstract] OR (propion*[Title/Abstract])) OR ("Propionic Acidemia"[Mesh])) AND (((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)) Sort by: Publication Date	0
30	(((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) OR (((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup)) Sort by: Publication Date	11 190
29	((carbohydrate powder drink) OR (carbohydrate drink mix)) OR (Dried Glucose Syrup) Sort by: Publication Date	187
28	carbohydrate powder drink Sort by: Publication Date	131
27	Dried Glucose Syrup Sort by: Publication Date	26
26	carbohydrate drink mix Sort by: Publication Date	37
25	(((SOS) OR (S.O.S.)) OR (S. O. S.)) Sort by: Publication Date	11 003
24	((("Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain"[Mesh]) OR ("VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]) OR (Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	1 109
23	Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	888
22	"VLCAD deficiency" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	121
21	"Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain"[Mesh] Sort by: Most Recent	569



Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
20	("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR (LCHAD[Title/Abstract]) OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	298
19	"Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	48
18	LCHAD[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	287
17	("Hyperammonemia"[Mesh]) OR (Hyperammonemia[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	4 071
16	Hyperammonemia[Title/Abstract] Sort by: Publication Date	3 393
15	"Hyperammonemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 627
14	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract]) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((Methylmalonic[Title/Abstract]) OR (Methylmaloni*[Title/Abstract])) OR ("Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept]) Sort by: Publication Date	1 428
13	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract]) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((glutaric[Title/Abstract]) OR (glutari*[Title/Abstract])) OR ("Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept]) OR ("Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept]) Sort by: Publication Date	883
12	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract]) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((propionic[Title/Abstract]) OR (propion*[Title/Abstract])) OR ("Propionic Acidemia"[Mesh]) Sort by: Publication Date	1 033
11	"Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	260
10	"Glutaric aciduria 2" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	5
9	"Glutaric Acidemia I" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	156
8	"Propionic Acidemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	213
7	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract]) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((Methylmalonic[Title/Abstract]) OR (Methylmaloni*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	1 417
6	(Methylmalonic[Title/Abstract]) OR (Methylmaloni* [Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	2 611
5	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract]) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((glutaric[Title/Abstract]) OR (glutari*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	867
4	(glutaric[Title/Abstract]) OR (glutari*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	2 139
3	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract]) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) AND ((propionic[Title/Abstract]) OR (propion*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	1 012
2	(propionic[Title/Abstract]) OR (propion*[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date	38 908
1	(((((Aciduria[Title/Abstract]) OR (aciduria*[Title/Abstract])) OR (acidemia[Title/Abstract]) OR (acidemia*[Title/Abstract]) OR (acidaemia[Title/Abstract]) OR (acidaemia*[Title/Abstract])) Sort by: Publication Date	7 667

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. we wnioskowanym wskazaniu w bazie Embase (data wyszukiwania: 9.02.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
56	50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55	4
55	38 and 49	0
54	34 and 49	0
53	28 and 49	2

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
52	25 and 49	1
51	19 and 49	1
50	13 and 49	1
49	39 or 46 or 47 or 48	19 593
48	carbohydrate powder drink.ab,kw,ti.	0
47	Dried Glucose Syrup.ab,kw,ti.	13
46	carbohydrate drink mix.ab,kw,ti.	1
45	38 and 39	0
44	34 and 39	0
43	28 and 39	2
42	25 and 39	0
41	19 and 39	1
40	13 and 39	0
39	SOS.ab,kw,ti.	19 579
38	35 or 36 or 37	1 227
37	very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	502
36	VLCADD.ab,kw,ti.	240
35	VLCAD.ab,kw,ti.	913
34	29 or 30 or 31 or 32 or 33	838
33	LCHADD.ab,kw,ti.	137
32	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	68
31	long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	283
30	long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,kw,ti.	283
29	LCHAD.ab,kw,ti.	582
28	26 or 27	13 115
27	exp hyperammonemia/	8 495
26	hyperammonemia.ab,kw,ti.	9 524
25	23 or 24	4 208
24	exp methylmalonic aciduria/	971
23	7 and 22	3 994
22	20 or 21	7 305
21	"methylmaloni*".ab,kw,ti.	7 305
20	methylmalonic.ab,kw,ti.	7 219
19	17 or 18	2 973
18	exp multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency/	765
17	7 and 16	2 471
16	14 or 15	5 274
15	"glutari*".ab,kw,ti.	5 274
14	glutaric.ab,kw,ti.	4 471
13	11 or 12	3 169

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	exp propionic acidemia/	1 418
11	7 and 10	2 848
10	8 or 9	91 049
9	"propion*".ab,kw,ti.	91 045
8	propinic.ab,kw,ti.	4
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	20 561
6	"acidaemia*".ab,kw,ti.	2 056
5	acidaemia.ab,kw,ti.	1 953
4	"acidemia*".ab,kw,ti.	10 058
3	acidemia.ab,kw,ti.	9 592
2	"aciduria*".ab,kw,ti.	9 374
1	aciduria.ab,kw,ti.	8 697

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu S.O.S. we wnioskowanym wskazaniu w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 9.02.2021 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
23	#16 and #17	1
22	#15 and #17	0
21	#14 and #17	0
20	#11 and #17	0
19	#9 and #17	0
18	#5 and #17	0
17	(SOS):ti,ab,kw OR (S.O.S.):ti,ab,kw OR (carbohydrate powder drink):ti,ab,kw OR (carbohydrate drink mix):ti,ab,kw OR (Dried Glucose Syrup):ti,ab,kw	1 165
16	("VLCAD"):ti,ab,kw OR (VLCADD):ti,ab,kw OR ("VLCAD deficiency"):ti,ab,kw OR ("VLCAD deficiencies"):ti,ab,kw	20
15	(LCHAD):ti,ab,kw OR (LCHADD):ti,ab,kw OR ("LCHAD deficiency"):ti,ab,kw OR ("LCHAD deficiencies"):ti,ab,kw	10
14	#12 or #13	153
13	MeSH descriptor: [Hyperammonemia] explode all trees	24
12	(hyperammonemia):ti,ab,kw	153
11	#1 and #10	17
10	(methylmalonic):ti,ab,kw OR (methylmalonic*):ti,ab,kw	159
9	#7 or #8	4
8	MeSH descriptor: [Multiple Acyl Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency] explode all trees	1
7	#1 and #6	3
6	(glutaric):ti,ab,kw OR (glutaric*):ti,ab,kw	128
5	#3 or #4	13
4	MeSH descriptor: [Propionic Acidemia] explode all trees	5
3	#1 and #2	13
2	(propionic):ti,ab,kw OR (propionic*):ti,ab,kw	5 385

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(aciduria):ti,ab,kw OR (aciduria*):ti,ab,kw OR (acidemia):ti,ab,kw OR (acidemia*):ti,ab,kw OR ("acidaemias"):ti,ab,kw	210

### 13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania śsspż S.O.S. w analizowanym wskazaniu

