



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

**FruitiVits**

**we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenilobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylofosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.24.2020

Data ukończenia: 10.03.2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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:** dane osobowe (nie dotyczy)

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 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 przedsiębiorcy

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 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 szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy (nie dotyczy)

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.13 30 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419z późn. zm.).

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

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

## Wykaz skrótów

<b>ADSL</b>	Deficyt liazy adenylbursztynianowej
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BDA</b>	British Dietetic Association
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>CPS1</b>	Deficyt syntazy karbamylofosforanu
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EBM</b>	Evidence Based Medicine
<b>ESPGHAN</b>	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
<b>FAODs</b>	zaburzenia b-oksydacji kwasów tłuszczowych (ang. fatty acid oxidation disorders)
<b>GA I</b>	Kwasica glutarowa typu I
<b>GLUT-1</b>	Deficyt transportera glukozy typu 1
<b>GMDI</b>	Genetic Metabolic Dietitians International
<b>GSD I</b>	Glikogenoza typu I
<b>HCU</b>	Homocystynuria
<b>IKDSG</b>	International Ketogenic Diet Study Group
<b>ILAE</b>	International League Against Epilepsy
<b>KD</b>	dieta ketogeniczna (ang. ketogenic diet)
<b>LCHAD</b>	Niedobór dehydrogenazy długłańcuchowych kwasów tłuszczowych
<b>LCT</b>	długłańcuchowe kwasy tłuszczowe
<b>MCT</b>	średniolańcuchowe kwasy tłuszczowe
<b>MMA</b>	Acyduria metylomalonowa
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PA</b>	Acyduria propionowa
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PDCD</b>	deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (ang. pyruvate dehydrogenase complex deficiency)
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>SUDEP</b>	nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ang. sudden unexpected death in epilepsy)
<b>śsspż</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UHL</b>	University Hospitals of Leicesters NHS Trust
<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>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniodawcy
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>7</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.1.1.  Acyduria metylomalonowa (MMA) .....	7
3.1.2.  Padaczka lekooporna .....	8
3.1.3.  Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDCD) .....	10
3.1.4.  Deficyt transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) .....	11
3.1.5.  Homocystynuria (HCU) .....	12
3.1.6.  Glikogenoza typu I (GSD I).....	13
3.1.7.  Kwasica glutarowa typu I (GA I) .....	14
3.1.8.  Deficyt liazy adenilobursztynianowej (ADSL) .....	16
3.1.9.  Deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1) .....	17
3.1.10.  Niedobór dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD).....	17
3.1.11.  Acyduria propionowa (PA) .....	18
3.2. Liczebność populacji .....	20
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>21</b>
4.1.  Technologia oceniana .....	21
4.2.  Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	23
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>24</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....</b>	<b>35</b>
<b>8. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>36</b>
<b>9. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>37</b>
9.1.  Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	37
9.2.  Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	38
9.3.  Ograniczenia badań i analizy .....	40
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 41</b>	<b>41</b>
10.1.  Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	41
10.2.  Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	41
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>42</b>
<b>12. Źródła.....</b>	<b>48</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>50</b>
13.1.  Strategie wyszukiwania publikacji .....	50

## 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR), 24.11.2020 r. - PLD.46434.1368.2020.AD  
i znak pisma zlecającego: 9.02.2021 r. - PLD.45341.1368.2020.3.AD

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits, proszek, saszetka á 6 g, opakowanie po 30 saszetek, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art.4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r. poz. 944, z późn. zm.).

---

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

---

Analizowane technologie medyczne:

- FruitiVits, proszek, saszetka á 6 g, opakowanie po 30 saszetek
- 

Do finansowania we wskazaniach:

uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w:

- acydurii metylomalonowej
  - padaczce lekoopornej
  - deficycie dehydrogenazy pirogronianowej
  - deficycie transportera glukozy typu I
  - homocystynurii
  - glikogenozie typu I
  - kwasicy glutarowej typu I
  - deficycie liazy adenilobursztynianowej
  - deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1)
  - LCHAD (niedobór dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych)
  - acydurii propionowej
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem znak: PLD.46434.1368.2020.AD, przekazanym AOTMiT 24.11.2020 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. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- **FruitiVits, proszek, saszetka á 6 g, opakowanie po 30 saszetek,**

we wskazaniach: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylofosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych) w populacji pediatrycznej.

W dn. 9.02.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45341.1368.2020.3.AD) zawierające prośbę o dopisanie do zlecenia wskazania: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii propionowej.

W dniu 1 marca 2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45341.1368.2020.4.AD) przekazane w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 18.02.2020 r. znak:OT.4311.24.2020.AKP.10, potwierdzające informacje przekazane w zleceniu, wraz z nazwą kraju, z którego produkt jest sprowadzany (Wielka Brytania).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### 3.1.1. Acyduria metylomalonowa (MMA)

**ICD-10: E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach**

##### Definicja

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA), jest to błąk metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego. Kwas metylomalonowy pochodzi z katabolizmu izoleucyny i waliny. Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcylo-CoA. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. Stężenie kwasu metylomalonowego jest znacznie zwiększone w osoczu, moczu i płynie mózgowo-rdzeniowym u poważnie dotkniętych pacjentów. Choroba dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny.

*Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline:*

##### Rozpoznanie

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

Diagnostyka acydurii metylomalonowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

*Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline, PBPN 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.

*Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

##### Epidemiologia

Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń. Duża różnica wynika z niewystarczających badań.

*Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

##### Leczenie

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

*Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

##### Rokowanie

Rokowanie jest korzystniejsze u chorych z późnym początkiem choroby.

*Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

### 3.1.2. Padaczka lekooporna

#### ICD-10: G.40 Padaczka

##### Definicja i etiopatogeneza

**Padaczka (ICD-10: G40)** jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. Napad padaczkowy jest skutkiem wystąpienia przemijającej, nieprawidłowej, nadmiernej lub synchronicznej czynności komórek mózgu co prowadzi do pojawienia się stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie. Według praktycznej definicji padaczki zaproponowanej w 2014 r. przez International League Against Epilepsy (ILAE) padaczka to choroba mózgu spełniająca 1 z następujących kryteriów:

- 1)  $\geq 2$  nieprovokowane lub odruchowe napady padaczkowe, występujące w odstępie  $>24$ h,
- 2) 1 nieprovokowany lub odruchowy napad padaczkowy, gdy ryzyko wystąpienia kolejnego napadu jest duże (tzn.  $\geq 60\%$  i podobne do ryzyka nawrotu po 2 napadach nieprovokowanych),
- 3) rozpoznano nieswoisty zespół padaczkowy.

**Padaczka lekooporna** jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Zaproponowano dwa kryteria oceny dla minimalnego czasu remisji: czas 12 miesięcy lub 3-krotność odstępu międzynapadowego w okresie sprzed rozpoczęcia leczenia (co odpowiada 95% CI). W konkretnym przypadku, stosując obydwa kryteria, wybiera się dłuższy okres. Zjawisko lekooporności u indywidualnego chorego to proces dynamiczny, który może zmieniać się w czasie, w zależności od naturalnej ewolucji procesu chorobowego (np. zmian strukturalnych mózgu) lub też bliżej nieokreślonych mechanizmów związanych z przemianami farmakodynamicznymi leków przeciwpadaczkowych oraz czynników osobniczych i biologicznych.

Skłonność do generowania nieprawidłowych wyładowań neuronalnych, prowadzących do występowania napadów nieprovokacyjnych, może zależeć od właściwości całej kory mózgowej lub tylko pewnej grupy patologicznie zmienionych komórek nerwowych. W pierwszym przypadku nieprawidłowe wyładowania obejmują od razu całą korę mózgową, powodując natychmiastową utratę przytomności, której mogą towarzyszyć drgawki. Takie napady określa się mianem pierwotnie uogólnionych; są one typowe dla idiopatycznych uogólnionych padaczek lub zespołów padaczkowych, uwarunkowanych najprawdopodobniej w większości przypadków czynnikami genetycznymi (np. mutacje kanałów jonowych zaburzające potencjał błonowy komórek nerwowych). Źródłem nieprawidłowych wyładowań może być także grupa komórek nerwowych o nieprawidłowej czynności elektrycznej, stanowiących tzw. ognisko padaczkowe. Mogą to być komórki, które nie ukształtowały się prawidłowo w czasie neurogenezy (zaburzenie rozwojowe kory mózgowej) albo zostały uszkodzone w późniejszym okresie życia. Napady powstające w ściśle umiejscowionym ognisku padaczkowym określa się mianem częściowych, są one charakterystyczne dla padaczek i zespołów padaczkowych zlokalizowanych.

Źródło: Szczeklik 2017, PTN 2016; Raport nr OT.4311.5.2019 Ospotot (sultiam), Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

##### Obraz kliniczny

**Napady pierwotnie uogólnione** powodują od razu utratę przytomności; jest ona dominującym objawem napadu (jak w napadach nieświadomości) lub współistnieje z drgawkami uogólnionymi (najczęściej toniczno-klonicznymi). U tego samego chorego mogą występować różne typy napadów uogólnionych.

Objawy **napadu częściowego** mogą być bardzo różnorodne i zależą od umiejscowienia ogniska padaczkowego. Jeżeli nie znajduje się ono w obrębie kory ruchowej, napad może przebiegać bez drgawek. Napady pochodzące z płata skroniowego mogą przypominać zaburzenia psychiczne.

Wyładowania ograniczone początkowo do okolicy ogniska padaczkowego mogą się rozprzestrzenić na całą korę mózgową i powodować utratę przytomności oraz drgawki uogólnione. Taki napad nazywa się **częściowym wtórnie uogólnionym**. Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U chorych na padaczkę badanie neurologiczne zwykle nie ujawnia nieprawidłowości; w niektórych tylko przypadkach może dostarczyć wskazówek co do jej etiologii. Występowanie ubytkowych objawów ogniskowych może wskazywać na objawowy charakter padaczki (np. guz mózgu).

**Napady częściowe proste** przebiegają bez istotnych zaburzeń świadomości, w czasie napadu zachowany jest kontakt z chorym.



**Napady częściowe złożone** przebiegają z zaburzeniami lub utratą świadomości; w czasie napadu chory nie wykonuje poleceń, a po napadzie nie pamięta, co się z nim działo. Napadom często towarzyszą automatyzmy polegające na wykonywaniu stereotypowych, tylko z pozoru celowych czynności, takich jak żucie, oblizywanie warg, cmokanie, wycieranie kurzu, głaskanie lub wyrażanie emocji za pomocą mimiki. Chory może mieć w trakcie napadu omamy wzrokowe lub słuchowe. Po napadzie zwykle występuje trwające od kilku sekund do kilku godzin zamęcenie świadomości.

**Napady nieświadomości** cechują się nagłą, krótkotrwałą utratą świadomości i bez utraty postawy, trwającą kilka sekund, z szybkim powrotem świadomości. W czasie napadu pacjent przerywa wykonywaną czynność, ma nieobecny wzrok i nie odpowiada na próby nawiązania kontaktu. Niekiedy występują dyskretne, obustronne objawy ruchowe w postaci mrugania powiek, ruchów żucia lub spadku napięcia mięśniowego.

**Napady miokloniczne** cechują się gwałtownymi, krótkimi skurczami („szarpnięciami”) mięśni, które mogą być obustronne, synchroniczne lub niesynchroniczne, albo jednostronne. Mioklonie mogą mieć różne nasilenie – od dyskretnych, niewielkich ruchów mięśni twarzy, kończyn górnych lub dolnych, aż do masywnych, obustronnych skurczów, obejmujących jednocześnie głowę, kończyny i tułów.

**Napady atoniczne (astatyczne)** charakteryzują się nagłym spadkiem napięcia mięśni, ograniczonym (np. do głowy) lub uogólnionym, powodującym upadek i narażającym chorego na obrażenia ciała.

**Napady toniczno-kloniczne** rozpoczynają się nagłą utratą przytomności i tonicznym wyprężeniem tułowia oraz kończyn (faza toniczna). W fazie tonicznej występuje głośny krzyk i sinica (skurcz mięśni krtani, międzybrowowych i przepony), przygryzienie języka (skurcz mięśni żwaczy) lub bezwiedne oddanie moczu (skurcz mięśni pęcherza moczowego), następuje przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia tętniczego i rozszerzenie źrenic. Po upływie 10-20s dochodzi do synchronicznych skurczów mięśni (faza drgawek klonicznych), trwających kilka minut. W okresie ponapadowym chorzy nie wybudzają się przez krótki czas, następnie po odzyskaniu przytomności są senni i splątani, często zapadają w sen, z którego budzą się z uczuciem rozbicia, bólem mięśni lub bólem głowy.

Mogą występować również napady toniczne (tylko faza skurczu mięśni) lub kloniczne (tylko faza drgawek klonicznych).

W czasie napadu o początku ogniskowym w zapisie EEG widoczna jest czynność napadowa zlokalizowana nad jedną okolicą mózgu lub w różnych okolicach obustronnie; w napadach uogólnionych występują uogólnione wyładowania napadowe, obejmujące obie półkule mózgu.

Istotne klinicznie jest ustalenie czy drgawki od początku napadu były uogólnione (napad pierwotnie uogólniony), czy początkowo były ograniczone do określonej okolicy ciała (napad częściowy).

U ~50% pacjentów ze świeżo rozpoznaną padaczką napady ustępują całkowicie po zastosowaniu w leczeniu zapobiegawczym pierwszego leku przeciwpadaczkowego. U ~30% chorych występuje jednak **padaczka lekooporna**. Umieralność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%); w >10% przypadków zgon występuje nagle bez uchwytniej przyczyny (nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę; z ang. sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP). Ryzyko zgonu jest największe u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Szczeklik 2017; Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Epidemiologia

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. Choroba dotyka aż 1,0% osób w wieku rozwojowym i należy do najczęstszych schorzeń neurologicznych zwłaszcza w wieku dziecięcym. 50-60% wszystkich padaczek rozpoczyna się przed 16 r.ż. Największa zapadalność przypada na pierwszy rok życia. Współczynniki zapadalności w tym przedziale wiekowym wynoszą 72-250/100 000/rok. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

Źródło: Szczeklik 2014, PTN 2016, PGE 2014, Steinborn 2008, Józwiak-Kotulska 2010, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Diagnostyka

W diagnostyce przedoperacyjnej padaczki lekoopornej wykonuje się badania elektrofizjologiczne (wideo-EEG), neuropsychologiczne oraz obrazowe. Długoterminowe monitorowanie wideo-EEG jest standardem

diagnostycznym przy padaczce lekoopornej i jednym z najważniejszych badań umożliwiającą lokalizację obszaru padaczkorodnego.

Źródło: PTN 2016, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

### Rokowanie

Następstwami opornej padaczki mogą być dysfunkcje i utrata niezależności, zaburzenie funkcji intelektualnych oraz większa możliwość wystąpienia objawów neurotoksycznych. Śmiertelność chorych na padaczkę jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu może być bezpośrednio napad padaczkowy, zwłaszcza stan padaczkowy (10%), wypadek i obrażenia ciała związane z napadem (5%), samobójstwo (7-22%) lub brak uchwytnej powody – tzw. nagły nieoczekiwany zgon chorego na padaczkę (ok. 10%). Największe ryzyko zgonu jest u chorych z nieopanowanymi napadami.

Źródło: Pierzchała 2010, Szczeklik 2014, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

### Leczenie

Leczenie padaczki należy rozpocząć niezwłocznie, nigdy jednak przed ukończeniem badań diagnostycznych (leki przeciwpadaczkowe wpływają na obraz EEG, utrudniając identyfikację padaczki). Ze względu na długotrwałe leczenie decyzja o jego rozpoczęciu musi być akceptowana przez rodziców dziecka, a czasem przez dziecko. Kluczową kwestią jest właściwy wybór leku, który musi być dobrany do rodzaju padaczki, wieku dziecka i ogólnego stanu zdrowia. Do leków I wyboru należą kwas walproinowy oraz karbamazepina. Poza nielicznymi wyjątkami leczenie rozpoczyna się od jednego z nich: w padaczkach uogólnionych kwas walproinowy, a częściowych karbamazepina. Lekami II wyboru w leczeniu padaczek dziecięcych są lamotrygina, wigabatryna, okskarbazepina, topiramát oraz gabapentyna. Zamianę leku należy przeprowadzać poprzez stopniowe zwiększanie dawki drugiego leku aż do dawki skutecznej, a następnie stopniowe wycofanie pierwszego leku. Szybkość wymiany leków zależy od ich właściwości farmakokinetycznych, zwłaszcza okresu półtrwania. W sytuacjach, w których terapia nadal nie prowadzi do pełnej kontroli napadów lub występują objawy nietolerancji, należy podjąć próbę dalszej modyfikacji leczenia, stosując leki klasyczne, takie jak: fenobarbital czy fenytoina, ale również rozważając leki nowszej generacji – wigabatrynę, tiagabinę, oraz leki najnowsze, a więc pregabalinę, zonisamid, octan eslikarbazepiny, retigabinę czy lakozamid. Istnieją także inne metody leczenia padaczki, tj.:

- podawanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i kortykosteroidów: ACTH wskazane w leczeniu skurczów u niemowląt; czasami w przypadkach padaczki opornej na leki stosuje się doustne kortykosteroidy lub dożylną immunoglobulinę;
- stosowanie diety ketogennej: zaobserwowano, że dieta bogata w tłuszcze, a uboga w białko i węglowodany, ogranicza lub zupełnie znosi napady drgawek u niektórych dzieci; zaleca się ją dzieciom z padaczką lekooporną, zwłaszcza w przypadkach uogólnionych objawowych napadów padaczkowych (napady astatyczne i miokloniczne oraz napady nieświadomości) niereagujących na leczenie;
- stymulacja nerwu błędnego: odbywa się za pomocą ustalonego cyklu pobudzeń elektrycznych nerwu, które mają działanie przeciwpadaczkowe, ograniczając napady drgawek o przynajmniej 50% u ponad połowy leczonych w ten sposób dzieci.

Ocena pod kątem chirurgicznego leczenia padaczki jest wskazana u wszystkich dzieci z napadami częściowymi niepoddającymi się leczeniu. Resekcja ogniska padaczkorodnego w mózgu jest najczęściej wykonywanym zabiegiem operacyjnym w leczeniu padaczki. Resekcja jest metodą właściwą, jeżeli napady pochodzą z możliwego do zidentyfikowania i ograniczonego obszaru kory oraz jeżeli wycięcie chirurgiczne obejmie całą lub dużą część tkanki padaczkorodnej i nie doprowadzi do ubytków neurologicznych. Leczenie operacyjne padaczki obejmuje resekcję przedniej części płata skroniowego, usunięcie zmiany padaczkorodnej, resekcje korowe bez określenia zmiany padaczkorodnej, przecięcie ciała modzelowatego, czy też usunięcie półkuli.

Źródło: Szczeklik 2017, Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), Raort nr OT.4311.1.2020 Liquigen

### 3.1.3. Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDCD)

#### ICD-10: E74.4 Zaburzenia przemian pirogronianu i glukoneogenezy

##### Definicja

PDCD to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Epidemiologia

Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Więcej chłopców niż dziewcząt ma ciężką postać choroby i wcześniej umiera. U dziewcząt częściej występują progresywne objawy neurologiczne, ale również obserwowano u nich przypadki ciężkiej choroby.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Etiologia i patogeneza

Dehydrogenaza pirogronianu to enzym zbudowany z trzech podjednostek. Najczęściej PDCB jest spowodowany mutacją genu PDHA1 na chromosomie X, który koduje podjednostkę E1 $\alpha$  dehydrogenazy pirogronianu. Znane są również przypadki osób, które odziedziczyły PDCD autosomalnie recesywnie, na skutek mutacji jednego z genów: PDHX (położony na 11 chromosomie), PDHB (położony na 3 chromosomie), DLAT (położony na 11 chromosomie), PDP1 (położony na 8 chromosomie) lub DLD (położony na 7 chromosomie).

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Obraz kliniczny

Początkowo u niemowląt można zaobserwować trudności w karmieniu, letarg i szybkie oddychanie (tachypnoe). Zwykle w niemowlęctwie pojawiają się objawy neurologiczne, takie jak: opóźnienie motoryczne, słabe napięcie mięśniowe, drgawki, brak koordynacji, nieprawidłowe ruchy gałek ocznych, które postępują, ale mogą być zauważone już po urodzeniu. U niemowląt z prenatalną formą choroby można zaobserwować zmiany w mózgu w badaniach obrazowych. Osoby z wczesną, niemowlęcą PDCD mogą normalnie rozwijać się neurologicznie z okresami ataksji, często związanymi z infekcjami górnych dróg oddechowych. Chorobie mogą towarzyszyć różnorodne stopnie deficytów neurologicznych i opóźnień umysłowych.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Diagnostyka

Wykonuje się badania biochemiczne, które ujawniają różnego rodzaju zaburzenia od ciężkiej kwasicy (z powodu podwyższonego poziomu kwasu mlekowego) pojawiającej się krótko po urodzeniu do łagodnego podwyższenia poziomu kwasu mlekowego, które zazwyczaj pojawia się po posiłku obfitującym w węglowodany. W ostrych przypadkach można zaobserwować podwyższony poziom mleczanu we krwi i wydalanie zwiększonych ilości aminokwasu – alaniny. W ciężkich przypadkach badania obrazowe (MRI lub MRS) mogą ujawnić zaburzenia strukturalne mózgu. Ostateczne rozpoznanie stawia się na podstawie zaburzonego poziomu PDC lub funkcjonowania leukocytów, fibroblastów lub z biopsji tkanek.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Leczenie i rokowanie

Niektóre osoby z PDCD odpowiadają na leczenie tiaminą (witamina B1), karnityną lub kwasem liponowym. Objawy można leczyć dietą ketogeniczną, ale nie zawsze jest ona skuteczna. Kwasica może być leczona doustnie cytrynianem. Początek i ciężkość choroby zależy od poziomu aktywności enzymów PDC. Osoby z PDCD rozpoczynającym się w okresie prenatalnym lub niemowlęcym zazwyczaj umierają we wczesnym dzieciństwie. Osoby, u których PDCD rozwija się później w dzieciństwie mogą mieć upośledzenie umysłowe i inne neurologiczne objawy, jednak zazwyczaj dożywają dorosłości.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

### 3.1.4. Deficyt transportera glukozy typu 1 (GLUT-1)

#### ICD-10: G93.4 Encefalopatia, nieokreślona

##### Definicja

Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1) to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

##### Epidemiologia

Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Etiologia i patogenez

Mutacja genu SLC2A1 dziedziczona autosomalnie dominująco lub rzadziej recesywnie, powoduje zespół niedoboru GLUT-1. Choroba ta może również pojawić się na skutek spontanicznej mutacji, która nie jest dziedziczona. Mutacja SLC2A1 skutkuje niższą zawartością białka GLUT-1 (transporter glukozy przez barierę krew mózg oraz erytrocytów). W konsekwencji organizm nie jest zdolny do transportu wystarczającej ilości glukozy przez barierę krew-mózg, przez co mózg nie może prawidłowo funkcjonować i rozwijać się.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Obraz kliniczny

Najczęstszym objawem tego zaburzenia są drgawki (epilepsja), które zazwyczaj pojawiają się w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. U części pacjentów mogą one nie występować. Dodatkowe objawy obejmują: zaburzenia w ruchach oczu-głowa, zaburzenia ruchów ciała, opóźnienie rozwoju (np. mózgu i czaszki, co powoduje małogłowie) i różnego rodzaju upośledzenia poznawcze, niewyraźne wypowiedzi i nieprawidłowości językowe. Zespół niedoboru GLUT-1 klasyfikuje się jako encefalopatię padaczkową, czyli grupę chorób, w których napad padaczkowy związany jest z progresywną dysfunkcją psychomotoryczną.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Diagnostyka

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie objawów, szczegółowej historii choroby, dokładnej oceny klinicznej i różnych specjalistycznych testów. Chorobę potwierdza się molekularnymi testami genetycznymi.

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## Leczenie i rokowanie

Osoby z zespołem niedoboru GLUT-1 nie odpowiadają na leczenie tradycyjnymi lekami przeciwpadaczkowymi, ale z sukcesem mogą być leczone dietą ketogenną. Dieta ketogenna charakteryzuje się wysoką zawartością tłuszczu i niską zawartością węglowodanów oraz odpowiednią dla wieku zawartością białka. Określa się w niej tzw. proporcję ketogeniczną (4:1, 3:1, 2:1), czyli wagowy stosunek tłuszczu do łącznej ilości białek i węglowodanów. Redukcja spożycia glukozy, a co za tym idzie podwyższony poziom ciał ketonowych, uruchamia szereg złożonych procesów biochemicznych, hormonalnych, a nawet genetycznych, które poprzez zwiększenie mitochondrialnych rezerw energetycznych, zmniejszenie stresu związanego z wolnymi rodnikami, wzmacnianie mechanizmów hamujących (GABA) i hamowanie – pobudzających (glutaminian), mają działanie neuroprotecyjne, hamujące epileptogenezę oraz przeciwdrgawkowe.

Źródło: Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo; Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

### 3.1.5. Homocystynuria (HCU)

#### ICD-10: E72.1 Zaburzenia przemian aminokwasów zawierających siarkę

##### Definicja

Homocystynuria klasyczna należy do zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych i jest spowodowana deficytem syntazy  $\beta$ -cystationiny (CBS). Jest uwarunkowana genetycznie

Źródło: PBPN 2019, <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku>

##### Rozpoznanie

Homocystynuria jest rozpoznawana zwykle w dzieciństwie lub we wczesnej młodości. W celu rozpoznania stosuje się metody diagnostyczne o charakterze testów second-tier, w tym oznaczanie w „suchej” kropli krwi całkowitej homocysteiny, kwasu metylomalonowego i kwasu metylocytrynowego. Prowadzi się również diagnostykę genetyczną obejmującą poza badaniami w kierunku polimorfizmów genu MTHFR identyfikację mutacji innych genów związanych z metabolizmem metioniny w celu potwierdzenia lub wykluczenia homocystynurii w przypadku dużego stężenia tHcy (>100  $\mu\text{mol/l}$ ) w pobieranym na czczo osoczu.

Diagnostyka klasycznej homocystynurii jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Źródło: PBPN 2019, <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku> ; <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku>



## Obraz kliniczny

Homocystynuria objawia się nieprawidłowym rozwojem kości (wygląd Marfano – podobny, osteoporoza), wadami wzroku (postępująca wysoka krótkowzroczność, zwichnięcie soczewek) i zaburzeniami neurologicznymi (padaczka, niepełnosprawność intelektualna), a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej miażdżycy (zwłaszcza udaru mózgu) oraz zakrzepicy żyłnej. Wyróżnia się postać pirydoksyno-zależna i pirydoksynoniezależna (o gorszym rokowaniu). Jest to choroba o podstępny przebiegu.

Źródło: PBPN 2019

## Epidemiologia

Częstość występowania klasycznej homocystynurii (HCY) szacuje się na około 1:100 000-200 000. W Polsce odnotowano kilkadziesiąt przypadków.

Źródło: PBPN 2019

## Leczenie

Dotychczas w ramach leczenia zalecano stosowanie (w zależności od tego, czy dana postać odpowiada na pirydoksynę) odpowiednio witaminy B6 lub betainy bezwodnej wraz z ograniczeniem zawartości metioniny w diecie. Jednak skuteczność takiego postępowania w zmniejszaniu stężenia homocysteiny i poprzez to w zapobieganiu poważnym powikłaniom homocystynurii, w tym głównie epizodom zatorowo-zakrzepowym, często jest ograniczona

Źródło: <https://www.mp.pl/pediatric/artykuly-wytyczne/postepy/167768.postepy-w-medycynie-metabolicznej-w-2016-roku>

## Rokowanie

Choroba wiąże się z wieloma powikłaniami, m.in. zmianami zakrzepowozatorowymi zagrażającymi życiu.

Źródło: PBPN 2019

### 3.1.6. Glikogenoza typu I (GSD I)

#### ICD-10: E74.0 Choroba spichrzeniowa glikogenu

##### Definicja

Glikogenozy (Glycogen Storage Diseases, GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu – polimerycznej cząsteczki wielocukru będącego materiałem zapasowym, służącym jako wewnątrzkomórkowe źródło energii. Glikogenozy powstają wskutek różnych nieprawidłowości enzymów odpowiedzialnych za przemianę glukozy w glikogen i odwrotnie – z glikogenu w glukozę. Dotyczą mięśni i wątroby, czyli tych organów, w których magazynowany jest glikogen. Najczęstszą i najcięższą GSD jest defekt kompleksu glukozo-6-fosfatazy, określany jako typ I GSD. Każda z glikogenoz jest chorobą uwarunkowaną genetycznie. Większość z nich dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. W typie I (chorobie von Gierkego) uszkodzeniu ulegają geny G6PC i SLC37A4. Dotychczas wyróżniono 12 typów glikogenoz, związanych z mutacjami w genach dla różnych białek, pośrednio bądź bezpośrednio wpływających na syntezę i degradację glikogenu. W obrębie większości typów opisano kilka, a czasami kilkadziesiąt różnych mutacji prowadzących do dysfunkcji danego enzymu, ulokowanych w różnych fragmentach jego genu.

Źródło: Raport nr: OT.4311.18.2020 Glycosade

##### Rozpoznanie

Rozpoznanie GSD opiera się na objawach klinicznych i / lub objawach związanych z hipoglikemią i hepatomegalią. W postawieniu diagnozy pomocne są parametry laboratoryjne, takie jak stężenie glukozy (pomocny jest profil glikemii), czynności wątroby (m.in. stężenia enzymów wątrobowych), podwyższony poziom mleczanu (w GSD typu I), podwyższony poziom cholesterolu i trójglicerydów w surowicy, oraz hipertransaminazemia. Pozostałe rekomendowane badania to: obrazowe wątroby (USG, MRI) i (w zależności od typu GSD): badanie densytometryczne, sprawdzanie czynności nerek i serca, kolonoskopia, biopsja szpiku.

Kluczową kwestią jest rozróżnienie między GSD typu I a tak zwanymi typami ketotycznymi (III / VI / IX). Objawy GSD I zwykle pojawiają się wcześniej (w pierwszych kilku miesiącach życia) z ciężką hipoglikemią na czczo w ciągu 3-4 godzin po karmieniu. Hipoglikemia jest zwykle mniej ciężka u pacjentów z GSD III / VI / IX z powodu prawidłowego procesu glukoneogenezy. Poziom mleczanu we krwi gwałtownie wzrasta w GSD I, podczas gdy stężenie glukozy we krwi spada do poziomu, które normalnie wywołuje reakcję przeciuregulacyjną (<70 mg / dl lub 4 mmol / l). Poziom  $\beta$ -hydroksymaślanu we krwi wzrasta tylko nieznacznie w GSD I, w przeciwieństwie do

znacznej hiperketonemii z hipoglikemią na czczo która jest charakterystyczna dla GSD typu 0, III, VI i IX. Ostateczna diagnoza jest zawsze ustalana lub potwierdzona badaniami molekularnymi/genetycznymi.

Źródło: Raport nr: OT.4311.18.2020 Glycosade

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny poszczególnych glikogenoz bywa bardzo niejednorodny, wskutek czego w obrębie niektórych typów (np. typu I, III czy IV) wyodrębnia się kilka podtypów choroby. Choroba zwykle objawia się we wczesnym okresie niemowlęcym poprzez powiększenie wątroby z towarzyszącą głęboką hipoglikemią, która jednak rzadko jest objawowa. Często spotykana jest też hipercholesterolemia (podwyższone stężenie cholesterolu całkowitego i frakcji LDL we krwi) i hipertriglicerydemia (podwyższone stężenie trójglicerydów). Choroba ujawnia się zazwyczaj w 3-4 miesiącu życia, a do jej pierwszych objawów należy apatia i zmniejszenie apetytu. W obrębie typu I wyróżnia się dwa potypy tej choroby: GSD Ia i GSD Ib.

- W glikogenozie typu Ia, czyli właściwiej chorobie von Gierkego występuje niedobór glukozy-6-fosfatazy. Enzym ten uczestniczy w powstawaniu glukozy z glukozy-6-fosforanu, którego pulę z kolei zasilają procesy glukoneogenezy i glikogenolizy.

- Glikogenoza typu Ib jest spowodowana brakiem translokazy glukozy-6-fosforanu. W wyniku tego niedoboru glukozy-6-fosforan nie może przedostać się do mikrosomów (w błonie mikrosomalnej znajduje się glukozy-6-fosfataza).

Źródło: Raport nr: OT.4311.18.2020 Glycosade

### Epidemiologia

Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:20-40 000 w zależności od typu glikogenozy.

Źródło: Raport nr: OT.4311.18.2020 Glycosade

### Leczenie

Celem leczenia GSD I jest utrzymanie normoglikemii i zapobieganie odległym powikłaniom (wątrobowym, nerkowym, zahamowaniu wzrastania). Zalecenia dietetyczne we wszystkich typach glikogenozy eliminują podaż cukru i ograniczają podaż tłuszczu, głównie zwierzęcego. Pacjenci z glikogenozą mają ściśle rozpisaną podaż surowej skrobi kukurydzianej, która zależy od typu glikogenozy i masy ciała. Muszą ją przyjmować regularnie w ciągu całej doby (GSD I) lub nocą (pozostałe typy GSD). Skrobia rozpuszczana jest w wodzie lub dozwolonym mleku i wypijana po każdym posiłku, przed snem i w nocy (jako posiłek nocny). W GSD Ia i Ib należy wykluczyć również podaż fruktozy (przede wszystkim z owoców) i galaktozy (z produktów mlecznych). Niemowlęta mogą być karmione mlekiem matki, ale nie mogą spożywać klasycznych mieszanek mlecznych – dozwolone są tylko te, które w swoim składzie nie mają fruktozy i laktozy. Dodatkowo we wszystkich typach glikogenozy należy unikać sorbitolu. Spożywane posiłki powinny bazować na produktach białkowych – mięsie i przetworach mięsnych, jajach, rybach (dla wszystkich typów GSD) oraz mleku i naturalnych produktach mlecznych (dla GSD 0, III, IV, VI, IX; typ I i XI muszą unikać galaktozy, jako źródła cukru), muszą jeść regularnie co ok. 3 godziny w dzień, a przerwa nocna może wynosić ok. 3-6 godzin. Takie wyłączenie pozwala na minimalizację magazynowania niespożytkowanej na bieżące potrzeby glukozy w formie glikogenu. Ponadto pozwala na normalizację stężenia cholesterolu i trójglicerydów we krwi, a przez unikanie skoków glikemii (zarówno spadków, jak i wzrostów powyżej 100mg/dl) i normalizację stężenia kwasu mlekowego. Ze względu na stosowaną dietę pacjenci muszą pamiętać o suplementacji witaminy D ze względu na zwiększone ryzyko jej niedoboru.

Źródło: Raport nr: OT.4311.18.2020 Glycosade

### Rokowanie

Powikłania choroby mogą poważnie zagrażać życiu pacjentów.

Źródło: Raport nr: OT.4311.18.2020 Glycosade

## 3.1.7. Kwasica glutarowa typu I (GA I)

### ICD-10: E72.3 Zaburzenia przemian lizyny i hydroksylizyny

#### Definicja

Kwasica glutarowa typu I (ang. *glutaric acidemia type-1*, GA I), zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency*, GDD) jest zaburzeniem

neurometabolicznym dziedzicznym 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.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline:

### Rozpoznanie

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

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

Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline., PBPN 2019

### Obraz kliniczny

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

Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.

### Epidemiologia

Acyduria glutarowa typu I występuje najczęściej u rdzennej ludności w Kanadzie, Podróżników Irlandzkich oraz w plemieniu Lumbee w Ameryce Północnej. Częstość występowania szacuje się na 1:40 000 – 1:80 000. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania acydurii glutarowej typu I w Polsce.

Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.

### 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 GA I jest L-karnityna, podawana na stałe doustnie w dużych dawkach. L-karnityna ma działanie odtruwające, ponieważ łączy się z toksycznym kwasem glutarowym i tworzy związek zwany glutarylokarnityną, który jest bezpieczny i wydalany z moczem.

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

Źródło: Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.

## Rokowanie

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

Źródło: *Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

### 3.1.8. Deficyt liazy adenylobursztynianowej (ADSL)

#### ICD-10: E79.8 Inne zaburzenia przemian puryn i pirymidyn

##### Definicja

Deficyt (aktywności) liazy adenylobursztynowej jest błędem metabolizmu związanym z biosyntezą nukleotydów purynowych. Podstawowy defekt jest związany z mutacjami w genie ADSL (22q13.1). Niedobór ADSL jest dziedziczony autosomalnie recesywnie.

Źródło: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PL>

##### Rozpoznanie

Biochemicznie defekt ten objawia się obecnością w płynach biologicznych dwóch defosforylowanych substratów enzymu ADSL: rybozydu sukcyloaminoimidazolo-karboksyamidu (SAICAr) i sukcyloadenozyny (S-Ado). Ostateczna diagnoza wymaga wykazania sukcylopuryny w płynach zewnątrzkomórkowych, takich jak osocze, płyny mózgowo-rdzeniowe (CSF) i / lub mocz za pomocą HPLC lub HPLC-MS i / lub sekwencjonowania genomowego cDNA genu ADSL oraz scharakteryzowania zmutowanych białek. Do selekcji stosuje się szybkie metody (Bratton-Marshall lub TLC). Zgłoszone wyniki badań rezonansu magnetycznego mózgu (MRI) obejmują anomalie istoty białej, atrofię kory mózgowej, ciała modzelowatego, robaka mózdzku, brak mielinizacji, opóźnioną mielinizację. Rozpoznanie prenatalne jest możliwe, gdy w rodzinie dotkniętej chorobą zidentyfikowano mutację powodującą chorobę.

Źródło: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PL>

##### Obraz kliniczny

Wyróżnia się trzy główne postaci choroby: śmiertelną noworodkową, ciężką (typ I) oraz łagodną do umiarkowanej (typ II). Początek choroby zwykle występuje między urodzeniem a wczesnym dzieciństwem. Choroba posiada szereg objawów, niepełnosprawność intelektualna występuje u wszystkich pacjentów, padaczka u większości, a objawy autystyczne u około jednej trzeciej (brak kontaktu wzrokowego, nadwrażliwość na hałas i światło, powtarzające się zachowania, pobudzenie, napady złości, autoagresja i samookaleczenie). Inne, mniej powszechne objawy obejmują opóźnienie psychomotoryczne, nadpobudliwość, zaburzenia mowy, hipotonię mięśniową, zanik mięśni i spastyczność. Zgłaszano również objawy prenatalne: upośledzenie wzrostu wewnątrzmacicznego, małogłowie, hipokinezę płodu i utratę zmienności rytmu serca płodu.

Źródło: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PL>

##### Epidemiologia

Rozpowszechnienie i częstość występowania niedoboru ADSL nie są znane, do tej pory zgłoszono ponad 80 przypadków choroby, głównie z Europy i regionu śródziemnomorskiego. Zaburzenie może być niedodiagnostowane, ponieważ prawdopodobnie ma charakter panetyczny (stwierdza się ją wśród przedstawicieli wszystkich grup etnicznych).

Źródło: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PL>

##### Leczenie

Obecnie nie ma skutecznego leczenia niedoboru ADSL. Leczenie ma charakter przede wszystkim wspomagający, mający na celu kontrolę napadów padaczki. Pacjenci często wymagają polifarmacji z użyciem dwóch lub więcej leków przeciwdrgawkowych.

Źródło: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PL>

##### Rokowanie

Rokowanie jest zmienne i zależy od typu choroby. Typ noworodkowy może prowadzić do przedwczesnej śmierci, natomiast początek choroby we wczesnym dzieciństwie zwykle wiąże się z jej stabilnym przebiegiem.

Źródło: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=PL>



### 3.1.9. Deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1)

#### ICD-10: E72.2 Zaburzenia przemian cyklu mocznikowego

##### Definicja

Niedobór syntazy karbamylofosforanowej 1 (CPS1D) jest rzadkim i ciężkim zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego, charakteryzującym się najczęściej występowaniem ciężkiej hiperamonemii u noworodków, która występuje kilka dni po urodzeniu i objawia się letargiem, wymiotami, hipotermią, drgawkami, śpiączką i zgonem lub prezentacją poza okresem noworodkowym w dowolnym wieku z (czasem) łagodniejszymi objawami hiperamonemii.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019 Basic-p

##### Obraz kliniczny

Niedobór syntazy fosforanu karbamoilu I jest chorobą dziedziczną, która powoduje gromadzenie się amoniaku we krwi (hiperamonemia). Amoniak, który powstaje, gdy białko ulegają rozkładowi w organizmie, jest toksyczny, jeśli poziom staje się zbyt wysoki. Mózg jest szczególnie wrażliwy na działanie nadmiaru amoniaku.

W pierwszych dniach życia niemowlęta z niedoborem fosforanu karbamoilu I zazwyczaj wykazują działanie hiperamonemii, które mogą obejmować niezwykłą senność, słabo regulowaną szybkość oddychania lub temperaturę ciała, niechęć do karmienia, wymioty po karmieniu, niezwykle ruchy ciała, drgawki, lub śpiączka. Osoby dotknięte chorobą, które przeżyją okres noworodka, mogą doświadczyć nawrotu tych objawów, jeśli dieta nie jest starannie zarządzana lub jeśli występują infekcje lub inne stresory. Mogą także mieć opóźniony rozwój i niepełnosprawność intelektualną. U niektórych osób z niedoborem syntazy fosforanu karbamoilu I objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być mniej nasilone i pojawiać się w późniejszym okresie życia.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019 Basic-p

##### Epidemiologia

Częstość występowania oszacowano na 1/1 300 000 żywych urodzeń w Stanach Zjednoczonych. Naukowcy z Japonii oszacowali, że występuje u 1 na 800 000 noworodków w tym kraju.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019 Basic-p

##### Leczenie

Dieta z ograniczeniem białka; podawanie leków (np. benzoesu sodu); w niektórych przypadkach przeszczep wątroby.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019 Basic-p

##### Rokowanie

Im szybciej rozpoznana i leczona, tym lepsze prognozy leczenia.

Źródło: Raport nr OT.4311.2.2019 Basic-p

### 3.1.10. Niedobór dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (deficyt LCHAD)

#### ICD-10: E71.3 Zaburzenia przemian kwasów tłuszczowych

##### Definicja

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

##### Rozpoznanie

Diagnostyka deficytu LCHAD jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Źródło: PBPN 2019

## Epidemiologia

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

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## 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.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## 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.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## 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 dwukarboksylowych. Zlokalizowanie bloku enzymatycznego wymaga oznaczenia aktywności enzymu w leukocytach lub w hodowli fibroblastów. Poza diagnostyką enzymatyczną w fibroblastach skóry dostępna jest diagnostyka molekularna, gdyż u większości zdiagnozowanych do tej pory pacjentów z deficytem LCHAD, transwersja G1528C w egzonie 15 identyfikowana jest przynajmniej na jednym allelu genu HADHA (65-95% uszkodzonych alleli).

Źródło: Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

## 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 100mg% (5,55 mmol/l). To postępowanie zwiększa wyrzut insuliny i w ten sposób przerywa lipolizę (uwalnianie triglicerydów) z tkanek. Drugim efektem stosowania glukozy jest zablokowanie spirali betaoksydacji w mitochondriach mięśni i wątroby. U pacjentów z ustalonym rozpoznaniem stosuje się także suplementację L-karnityną. Wymagane jest ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie. Średnio-łańcuchowe trójglicerydy (MCT) są podstawowym źródłem energii pochodzącej z tłuszczów w niedoborach LCHAD.

Źródło: Raport nr: OT.431.2.2017 MCT Procal, orpha.net, Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal, Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen

### 3.1.11. Acyduria propionowa (PA)

ICD-10: E71.1 Inne zaburzenia przemian aminokwasów o rozgałęzionych łańcuchach

## Definicja

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

Źródło: *Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline:*

## Rozpoznanie

Acyduria propionowa może zostać rozpoznana poprzez stwierdzenie podwyższonego poziomu propionilo-karnityny podczas wykonywania badań noworodków. W przypadkach objawowych w skutek dekompensacji metabolicznej obserwuje się kwasicę, ketozę, zwiększoną lukę anionową, hiperamleczanemię, hiperglicynemię, hiperamonemię, hipoglikemię oraz cytopenię. W badaniu moczu wykonywanym metodą GC/MS wykrywa się 3-hydroksypropionian, metylocytrynian, propionilo-glicynę i propionilo-karnitynę (także w okresie pomiędzy przełomami). Diagnozę potwierdza się poprzez wykrycie deficytu aktywności enzymatycznej lub stwierdzenie mutacji w genie PCCA lub PCCB.

Diagnostyka acydurii propionowej jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2019-2022.

Źródło: *Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline., PBPN 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 metabolicznej dekompensacji prowokowanymi katabolicznym stresem w przebiegu gorączki, wymiotów, urazu. U pacjentów mogą także wystąpić ostre przełomy neurologiczne charakteryzujące się dystonią, sztywnością, choreoateozą i demencją, wywołaną zawałem zwojów podstawy.

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

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

Źródło: *Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

## Epidemiologia

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

Źródło: *Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

## Leczenie

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

Źródło: *Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

## Rokowanie

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

Źródło: *Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline.*

### 3.2. Liczebność populacji

Według danych MZ przekazanych AOTMiT 24.11.2020 r. pismem znak: PLD.46434.1368.2020.AD oraz potwierdzonych w dn. 1.03.2021 r. pismem znak: PLD.45341.1368.2020.4.AD, liczebność populacji wynosi 16 osób.

Ponadto, w celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce ze wskazaniami: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedobór dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej.

Oszacowania ekspertów przedstawia poniższa tabela.

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

Wskazanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej			Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej		
	Obecna liczba chorych < 18 r.ż. w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego	Obecna liczba chorych < 18 r.ż. W Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego
acyduria metylomalonowa	Ok. 20*	Ok. 2-3*	Ok. 40%*	Ok. 20-25	Ok. 2-4	Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
padaczka lekooporna	Brak danych**			nd**	nd**	nd**
deficyt dehydrogenazy pirogronianowej,	Brak danych^			Ok. 5-10		Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
deficyt transportera glukozy typu I	Brak danych^			Ok. 15-20		Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
homocystynuria	Ok. 10*		Ok. 10%*	Ok. 15-20		Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
glikogenoza typu I	Brak danych			Ok. 20-25	Ok. 1-3	Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
kwasica glutarowa typu I	20*	Ok. 2-4*	Ok. 40%*	Ok. 20-25	Ok. 2-4	Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
deficyt liazy adenylbursztynianowej	Brak danych^			Ok. 5-10		Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1)	Ok. 3*	Ok. 0-1*	Ok. 40%*	Ok. 5	Ok. 0-1	Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
LCHAD (niedobór dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych)	Ok. 80*	Ok. 6-8*	Ok. 10%*	Ok. 70-80	Ok. 5-7	Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^
acyduria propionowa	Ok. 15*	Ok. 3-5*	Ok. 40%*	Ok. 15	Ok. 1-3	Oscylowały od kilku do ok. 50% pacjentów ^^

\* szacunki własne

\*\* pacjenci pod opieką neurologów dziecięcych

^ brak rejestru ogólnopolskiego

^^ w zależności od indywidualnej oceny dietetycznej realizacji podaży witaminowo-mineralnej, w tym stopnia eliminacji np. białka naturalnego czy tłuszczu spożywczych, ale również od podaży np. eliminacyjnych preparatów aminokwasowych zawierających witaminy i minerały; szacunki własne

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Technologia oceniana

Tabela 2. Informacja dotycząca środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits

<b>Nazwa produktu</b>	FruitiVits
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Niskowęglowodanowa, sproszkowana mieszanka witamin, minerałów i pierwiastków śladowych o smaku pomarańczowym. Zawiera substancje słodzące. Dokładny skład przedstawiono w załączniku.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek do rozpuszczania w saszetkach po 6g, opakowanie po 30 saszetek
<b>Zalecenia</b>	Stosować pod nadzorem lekarza. Nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia. Odpowiedni od 3 roku życia. Wyłącznie do podawania dojelitowego.
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego w stanach wymagających restrykcyjnej diety terapeutycznej, odpowiedniej od 3 roku życia
<b>Dawkowanie</b>	Ustalane indywidualnie przez lekarza lub dietetyka, zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Vitaflor (Nestlé Health Science)

Źródło: [https://www.nestlehealthscience.com/sites/g/files/dnigna366/files/2020-12/fruitivits\\_data\\_card.pdf](https://www.nestlehealthscience.com/sites/g/files/dnigna366/files/2020-12/fruitivits_data_card.pdf)

Tabela 3. Skład środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits

Składnik	Jednostka	w 100 g produktu	1 saszетка 6g
<b>Wartość energetyczna</b>	kJ	168	10
	kcal	40	2,4
<b>Tłuszcze łącznie</b>	g	0	0
• <b>w tym tłuszcze nasycone</b>	g	0	0
<b>Węglowodany</b>	g	8,3	0,5
<b>w tym cukry</b>	g	0,5	0
<b>Błonnik</b>	g	3,3	0,2
<b>Białko</b>	g	0	0
<b>Sól</b>	g	0,11	0,01
<b>Witaminy i minerały</b>			
<b>Witamina A (retinol)</b>	µg	8333	500
<b>Witamina D</b>	µg	250	15
<b>Witamina E ( tokoferol)</b>	mg	155	9,3
<b>Witamina K</b>	µg	1000	60
<b>Witamina C</b>	mg	667	40
<b>Tiamina</b>	mg	20	1,2
<b>Ryboflawina</b>	mg	23	1,4
<b>Witamina B6</b>	mg	28	1,7
<b>Niacyna</b>	mg	250	15
<b>Kwas foliowy</b>	µg	4000	240
<b>Witamina B12</b>	µg	47	2,8
<b>Kwas pantotenowy</b>	mg	78	4,7
<b>Biotyna</b>	µg	1867	112
<b>Sód</b>	mg	45	2,7
	mmol	1,9	0,12
<b>Chlorek</b>	mg	20	1,2
	mmol	0,56	0,03

Składnik	Jednostka	w 100 g produktu	1 saszetka 6g
<b>Potas</b>	mg	180	11
	mmol	4,5	0,27
<b>Wapń</b>	mg	13400	804
	mmol	335	20
<b>Fosfor</b>	mg	8367	502
	mmol	268	16
<b>Magnez</b>	mg	3350	201
	mmol	137	8,2
<b>Żelazo</b>	mg	167	10
<b>Cynk</b>	mg	167	10
<b>Miedź</b>	mg	17	1
<b>Jod</b>	µg	2817	169
<b>Selen</b>	µg	683	41
<b>Mangan</b>	mg	25	1,5
<b>Chrom</b>	µg	683	41
<b>Molibden</b>	µg	1133	68
<b>Cholina</b>	mg	4167	250

Źródło: [https://www.nestlehealthscience.com/sites/g/files/dnigna366/files/2020-12/fruitivits\\_data\\_card.pdf](https://www.nestlehealthscience.com/sites/g/files/dnigna366/files/2020-12/fruitivits_data_card.pdf) (dostęp: 2.03.2021 r.)

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ śsspż FruitiVits był sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego.

Preparat FruitiVits nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 4. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne	acyduria metylomalonowa	<i>Milupa Basic -p</i> (aktualnie stosuje 60% pacjentów, a w przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego 60%) <i>MMA/PA Anamix Infant, IMTV-AM2, IMTV-AM3 itp</i> (aktualnie stosuje 50% pacjentów, a w przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego 50%) <i>Carnitine Crystalline</i> (aktualnie stosuje 90% pacjentów, a w przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego 90%)	Każdy pacjent leczony dietetycznie tj. wymagający eliminacji w diecie źródeł np. białka naturalnego, węglowodanów prostych czy tłuszczu spożywczych, zagrożony jest niedoborami witaminowo-mineralnymi. Wymaga indywidualnej oceny dietetycznej w tym realizacji podaży witamin, minerałów i mikroelementów skutkującej określeniem zakresu i stopnia potrzeby ich suplementacji w postaci preparatów witaminowo-mineralnych. Istotne źródła witamin i minerałów u pacjentów z rozważanymi chorobami: 1. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które wielokrotnie są wzbogacane w witaminy i minerały. 2. Suplementy witaminowo-mineralne. 3. Preparaty jednoskładnikowe np. witaminy D, wapnia. Należy zauważyć, że ogólnie dostępne suplementy witaminowo-mineralne często nie spełniają wymogów terapii danej choroby, np. u pacjentów leczonych dietą ketogenną lub u pacjentów z innymi chorobami z koniecznym ograniczeniem podaży węglowodanów prostych przeciwwskazane są suplementy zawierające nośniki węglowodanowe itp.
	padaczka lekooporna	<i>Suplementy witaminowo-mineralne</i> (aktualnie stosuje 100% pacjentów, a w przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego 10%) <i>Dotyczy sytuacji gdy stosowana jest klasyczna dieta ketogenna</i> <i>Leki p-drgawkowe</i> (aktualnie stosuje 100% pacjentów, a w przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego 100%)	
	deficyt dehydrogenazy pirogronianowej	<i>Suplementy witaminowo-mineralne</i> (aktualnie stosuje 100% pacjentów, a w przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego 10%) <i>Dotyczy sytuacji gdy stosowana jest klasyczna dieta ketogenna</i>	
	deficyt transportera glukozy typu I	<i>Suplementy witaminowo-mineralne</i> (aktualnie stosuje 100% pacjentów, a w przypadku objęcia ocenianej technologii refundacją w ramach importu docelowego 10%) <i>Dotyczy sytuacji gdy stosowana jest klasyczna dieta ketogenna</i>	
	homocystynuria	<i>HCU Anamix Infant, HCU Gel, HCU Cooler itp. pirydoksyna</i>	
	glikogenoza typu I	<i>Glycosade Fantomalt</i>	
	kwasica glutarowa typu I	<i>Carnitine Crystalline GA1 Anamix Infant, GA gel, GA Anamix Junior itp.</i>	
	deficyt liazы adenilobursztynianowej	<i>Tylko leczenie objawowe</i>	



Ekspert		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
	deficyt syntazy karbamylfosforanu (CPS1)	<i>UCD Anamix Infant, L-Arginine, L-Citrulline Dialamina</i>	j.w.
	LCHAD	<i>Monogen Lipistart</i>	
	acyduria propionowa	<i>Milupa Basic -p</i> (aktualnie stosuje 40% pacjentów) <i>MMA/PA Anamix Infant, IMTV-AM2, IMTV-AM3 itp.</i>	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia		<i>Brak tolerancji preparatu, opóźnienia w realizacji procedury indywidualnego importu docelowego.</i>	<i>Patrz wyżej.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu		<i>Przyjęcie i wdrożenie Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich w Polsce.</i>	<i>Opieka wyszkolonych dietetyków we wszystkich placówkach zajmujących się pacjentami z wrodzonymi wadami metabolizmu. Rejestr ogólnopolski.</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii		<i>Długi okres realizacji wniosku na import docelowy- zagrożenie utrzymania ciągłości leczenia. Brak tolerancji preparatu.</i>	<i>Import docelowy ze względu na swoją procedurę nie zapewni możliwości szybkiego zakupu preparatu po zdiagnozowaniu potrzeby jego zastosowania.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii		<i>Stosowanie preparatu w sytuacjach braku ewidentnych wskazań.</i>	<i>O ile pacjenci będą pozostawali pod opieką doświadczonych zespołów terapeutycznych w tym obejmujących dietetyków, a ich terapia będzie dostosowywana do na bieżąco ocenianych potrzeb nadużycia/niewłaściwe zastosowanie nie powinny mieć miejsca.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii		<i>Przedmiotowy preparat powinien być stosowany zwłaszcza u pacjentów, którzy w związku ze stosowaniem bardzo restrykcyjnej diety, nie mają źródeł witamin i substancji mineralnych niezbędnych dla prawidłowego rozwoju – tzn. szczególnie u pacjentów na diecie ze znacznym ograniczeniem białka naturalnego lub tłuszczów (np. długołańcuchowych).</i>	<i>Tak, np. pacjenci pozostający na dietach ze znacznym ograniczeniem białka naturalnego lub tłuszczu spożywczych.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii		<i>Pacjenci, którzy mają w swojej diecie (np. w preparatach FSMP) zapewnioną wystarczającą zawartość witamin i składników mineralnych niezbędnych dla prawidłowego rozwoju.</i>	<i>Pacjenci, których bilans dietetyczny nie wykazuje niedoborów (lub zagrożenia niedoborami) witaminowo-mineralnych</i>

Ekspert	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Miejsce ocenianej technologii w schemacie terapeutycznym stosowanym w poszczególnych wskazaniach w warunkach polskich (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób), przy uwzględnieniu jej ograniczonego dostępu, tj. konieczności sprowadzania w ramach importu docelowego?	W mojej opinii zastosowanie przedmiotowego preparatu w podanych wskazaniach nie zawsze jest konieczne i nie w stałym zleceniu – zależy to od możliwości skomponowania indywidualnej diety u pacjenta i zawartości w niej witamin i substancji mineralnych.	Każdy pacjent leczony dietetycznie tj. wymagający eliminacji w diecie źródeł np. białka naturalnego, węglowodanów prostych czy tłuszczu spożywczych, zagrożony jest niedoborami witaminowo-mineralnymi. Wymaga indywidualnej oceny dietetycznej w tym realizacji podaży witamin, minerałów i mikroelementów skutkującej określeniem zakresu i stopnia potrzeby ich suplementacji w postaci preparatów witaminowo-mineralnych. Istotne źródła witamin i minerałów u pacjentów z rozważanymi chorobami: 1. Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które wielokrotnie są wzbogacane w witaminy i minerały. 2. Suplementy witaminowo-mineralne. 3. Preparaty jednoskładnikowe np. witaminy D, wapnia. Należy zauważyć, że ogólnie dostępne suplementy witaminowo-mineralne często nie spełniają wymogów terapii danej choroby, np. u pacjentów leczonych dietą ketogenną lub u pacjentów z innymi chorobami z koniecznym ograniczeniem podaży węglowodanów prostych przeciwwskazane są suplementy zawierające nośniki węglowodanowe itp.
Średni czas stosowania ocenianej technologii w poszczególnych wskazaniach	Indywidualnie według stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego tzn. od kilku miesięcy, kilku lat do – przez całe życie.	Zależy od indywidualnej oceny realizowanej diety, w tym stosowania środków spożywczych specjalnego zastosowania żywieniowego oraz od indywidualnej tolerancji pacjenta. Przewidywane stosowanie przewlekłe.
Schemat dawkowania ocenianej technologii w praktyce klinicznej w poszczególnych wskazaniach	Indywidualnie - od 1/3 saşetki do 1 saşetki/dobę.	Zalecenia indywidualne. Najczęściej 1, ½ lub 1/3 saşetki/doba
Inne uwagi	Preparat FruitiVits jako FSMP znajduje zastosowanie w leczeniu dietetycznym wielu wrodzonych wad metabolizmu (poza przedmiotowymi poddawanymi powyższej analizie), czasem przejściowo wówczas. Jego skład jest pełny w odniesieniu do witamin, składników mineralnych i mikroelementów. Włączenie preparatu FruitiVits u pacjentów, którzy muszą stosować diety o różnym stopniu restrykcji podaży składników odżywczych takich jak białko, tłuszcz czy węglowodany, umożliwia u nich zbilansowanie diety na poziomie zapotrzebowania dla wieku, jednocześnie zapobiegając wystąpieniu niedoborów niebezpiecznych dla ich zdrowia i zagrażających nieprawidłowym rozwojem somatycznymi i psychoruchowym. A suplementy witaminowo-mineralne dostępne w wolnej sprzedaży nie spełniają takich wymagań.	Preparat FruitiVits jest preparatem zawierającym szeroki skład witamin, minerałów i mikroelementów, w dodatkowo skondensowanej postaci, a zatem umożliwia ich podaż w niewielkiej objętości. Nie zawiera węglowodanów, które zaburzałyby wyrównanie dietetyczne pacjenta.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 18-19.02.2021 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>)
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>)
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, <http://www.espghan.org/>
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>)
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
  - Mitochondrial Medicine Society (MMS), <http://www.mitosoc.org/>
  - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>
- strony neurologicznych towarzystw naukowych:
  - Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND), <https://ptnd.pl/>
  - International League Against Epilepsy (ILAE), <https://www.ilae.org/>
  - Child Neurology Society (CNS), <https://www.childneurologysociety.org/>
  - American Academy of Neurology (AAN), <https://www.aan.com/>
  - American Epilepsy Society (AES), <https://www.aesnet.org/>
  - European Paediatric Neurology Society (EPNS), <https://www.epns.info/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Odnaleziono wytyczne 9 instytucji. Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits jest zalecany w brytyjskich wytycznych Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 jako preparat, który może być stosowany od 3 r.ż., dostarczający pełen zestaw witamin i minerałów, zawierający minimalną ilość węglowodanów, sodu i potasu i charakteryzujący się przyjemnym smakiem. Wytyczne wymieniają też niedostępne w Polsce preparaty: Paediatric Seravit (wszystkie grupy wiekowe), Phlexyvit w saszetkach lub tabletkach (od 10 r.ż.), Forceval Soluble Junior (od 6 r.ż.) and Forceval Soluble (od 12 r.ż.). W przypadku produktu Paediatric Seravit zwracają uwagę na jego nieprzyjemny smak.

Pozostałe odnalezione wytyczne nie podają nazw handlowych zalecanych śsspż zapewniających suplementację witamin i minerałów.

### **Padaczka lekooporna, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt liazy adenylobursztynianowej**

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 dieta ketogenna jest alternatywną opcją terapeutyczną u dzieci z padaczką oporną na leczenie. Dieta ketogenna jest także leczeniem z wyboru w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, może być również stosowana w leczeniu niedoboru dehydrogenazy pirogronianowej. Stosowanie diety ketogenicznej wymaga pełnej suplementacji witamin i minerałów produktami niezawierającymi węglowodanów. Odpowiednim preparatem jest m.in. Fruitivits. Dawkę

należy ustalać indywidualnie w celu pokrycia dziennego zapotrzebowania. Należy ściśle monitorować spożycie witamin i minerałów w celu zapewnienia odpowiedniego stanu odżywienia.

Międzynarodowe wytyczne IKDSG 2018 wskazują, że istnieje kilka schorzeń, w których dieta ketogeniczna powinna być zastosowana wcześniej w przebiegu leczenia padaczki. Należą do nich m.in. deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami mioklonicznymi-atonicznymi. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące zastosowania diety ketogenicznej w deficycie lizy adenylobursztynianowej. Ze względu na ograniczone ilości owoców, warzyw, wzbogaconych zbóż i pokarmów zawierających wapń w diecie ketogenicznej niezbędna jest suplementacja, szczególnie witamin z grupy B. Należy stosować preparaty multiwitamin i minerałów (zawierające pierwiastki śladowe, szczególnie selen), w miarę możliwości niezawierające węglowodanów. Witamina D i wapń powinny być dostarczane w ilości odpowiadającej dziennemu zapotrzebowaniu. Dodatkowa suplementacja jest opcjonalna.

Brytyjskie wytyczne UHL 2017 dotyczące postępowania dietetycznego u dzieci z padaczką oporną na leczenie stosujących dietę ketogeniczną, zalecają dążenie do zaspokojenia zapotrzebowania na składniki odżywcze poprzez odpowiedni dobór diety, a jeśli jest to konieczne, zastosowania dodatkowej suplementacji lub zwiększenia dawki preparatu witamin i minerałów.

W brytyjskich zaleceniach NICE 2012 (aktualizacja 2020) dotyczących postępowania w padaczce nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.

### **Zaburzenia przemiany aminokwasów**

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 dotyczących zaburzeń przemiany aminokwasów nieznana jest optymalna podaż mikroelementów z diety niskobiałkowej i może być inna niż w przypadku ogólnej populacji, ponieważ większość mikroelementów ulega przemianom biochemicznym. Witaminy i minerały są dodawane do większości suplementów zawierających L-aminokwasy, zatem przy stosowaniu odpowiedniej dawki dodatkowa suplementacja nie powinna być potrzebna. Są dane sugerujące, że przestrzeganie zaleceń przez pacjenta w przypadku przyjmowania mikroelementów jest lepsze, jeśli są one dodane do suplementów L-aminokwasów niż podawane jako osobne preparaty. Niemniej jednak jeśli suplementacja L-aminokwasów nie jest stosowana, niezbędne jest zastosowanie suplementów witamin i minerałów. Do odpowiednich produktów, dostępnych na receptę, zalicza się m.in. śsspż FruitiVits. W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 dotyczących homocystynurii nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów

### **Acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego**

Zalecenia Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 wskazują, że u pacjentów z acyduriami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego często występują niedobory minerałów, związane z niską zawartością białka w diecie. Prawie zawsze wymagana jest suplementacja witamin i minerałów jako, że ich podaż jest restrykcyjnie ograniczona. Według wytycznych dotyczących terapii żywieniowej w acydurii propionowej - międzynarodowych wytycznych GMDI 2019 i amerykańskich wytycznych Jurecki 2019, w przypadku stwierdzenia potwierdzonej w czasie monitorowania pacjentów niewystarczającej podaży niezbędnych kwasów tłuszczowych, płynów, witamin, minerałów i mikroelementów, należy rozważyć ich suplementację.

Według międzynarodowych wytycznych Baumgartner 2014 dotyczących postępowania w acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej kompletna suplementacja witamin i minerałów ważna jest w przypadku gdy zapotrzebowania dietetyczne są nie pokrywane przez naturalne źródła białka i suplementy białkowe wolne od prekursorów aminokwasów. W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów w acyduriach organicznych.

### **Glikogenozy**

Amerykańskie zalecenia ACMG 2014 dotyczące glikogenozy typu I wskazują, że ze względu na restrykcyjną dietę niezbędne jest stosowanie multiwitamin, wapnia i witaminy D. Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 u dzieci z GSDI występuje ryzyko niedoboru witamin i minerałów, przede wszystkim z tego względu, że dzienne zapotrzebowanie energetyczne w dużym stopniu pokrywane jest przez polimery glukozy i czystą skrobię. Należy regularnie monitorować spożycie witamin i minerałów u dzieci z GSDI, szczególnie pod względem wapnia i witaminy D ze względu na ryzyko zmniejszenia gęstości kości i osteopenii. Często niezbędne jest stosowanie suplementów. Polskie Zalecenia dietetyczne 2020 u pacjentów z glikogenozami zalecają suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy C oraz suplementację wapnia.

### **Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD)**

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 u dzieci stosujących dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych potrzebna jest suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

(A, D i E) dopóki nie zaczną przyjmować 400 ml preparatu dla niemowląt. Regularnie należy oceniać ilość przyjmowanego żelaza, cynku i witaminy B12 jako że w diecie LCT mogą występować ich niedobory. Wybór suplementów zależy od zapotrzebowania, wieku i postaci produktu. Może być stosowana kompleksowa suplementacja witamin i minerałów: m.in. śsspż FruitiVits (od 3 r.ż.). W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w niedoborze dehydrogenazy pirogronianowej, padaczce lekoopornej, deficycie transportera glukozy GLUT-1**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Padaczka lekooporna, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt liazy adenilobursztynianowej</b>	
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015</b> (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u> <u>Dieta ketogenna</u> Dieta ketogenna jest alternatywną opcją terapeutyczną u dzieci z <b>padaczką oporną na leczenie</b>. Dieta ketogenna jest także leczeniem z wyboru w przypadku <b>deficytu transportera glukozy GLUT-1</b>. W zaburzeniu tym wrodzony defekt jednego z białek powoduje zaburzenia transportu glukozy z naczyń krwionośnych do mózgu. Dieta jest uważana za leczenie pierwszej linii, ponieważ objawy neurologiczne, w tym napady padaczkowe, są uważane za konsekwencję deficytu energetycznego mózgu. W wyn ku wysokotłuszczowej diety ketogennej powstają ciała ketonowe używane przez mózg jako alternatywne źródło energii względem glukozy. Dieta ketogenna jest obecnie rekomendowana u pacjentów z deficytem GLUT-1 co najmniej do okresu pokwitania.</p> <p>Dieta ketogenna może być również stosowana w leczeniu <b>niedoboru dehydrogenazy pirogronianowej</b>. Wzrasta również zainteresowanie zastosowaniem diety ketogennej u dzieci z zespołem padaczkowym zależnym od infekcji przebiegającej z gorączką, FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome).</p> <p>Stosowanie diety ketogenicznej wymaga pełnej suplementacji witamin i minerałów produktami niezawierającymi węglowodanów. Odpowiednimi preparatami są Phlexy-Vits oraz <b>Fruitivits</b>, dawkę należy ustalać indywidualnie w celu pokrycia dziennego zapotrzebowania. Dla starszych dzieci (7-10 lat), które są w stanie połknąć kapsułkę, odpowiednim preparatem jest produkt Forceval Adult (1 kapsułka co drugi dzień). Wymagana może być również suplementacja wapnia, np. przy użyciu preparatu Sandocal, z tym że może nie być niezbędna w przypadku diety MCT z odpowiednim spożyciem nabiału. Należy ściśle monitorować spożycie witamin i minerałów w celu zapewnienia odpowiedniego stanu odżywienia.</p> <p><u>Zaburzenia mitochondrialnych przemian energetycznych, metabolizmu lipidów i inne zaburzenia</u> <b>Niedobór dehydrogenazy pirogronianowej:</b> w ramach terapii żywieniowej stosuje się dietę ketogenną, ale jej skuteczność nie jest jasna. Dieta ketogenna stosowana jest w niektórych przypadkach i ma na celu dostarczenie alternatywnego źródła energii acetylo-CoA, w szczególności do użytku przez układ nerwowy. W praktyce klinicznej dietę ketogenną stosuje się jedynie u pacjentów z łagodniejszymi objawami, aby spowolnić objawy klinicznej progresji. Efekt diety ketogennej różni się w zależności od pacjenta.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p> <p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>
<p><b>IKDSG 2018 (Świat)</b> <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Terapia żywieniowa w padaczce</u> Istnieje kilka schorzeń, w których dieta ketogeniczna powinna być zastosowana wcześniej w przebiegu leczenia padaczki. Należą do nich m.in. <b>deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka</b> z napadami mioklonicznie-atonicznymi, w przypadku których silnie zaleca się wprowadzenie diety ketogenicznej jak najwcześniej w przebiegu leczenia (88% konsensus).</p> <p>W pewnych schorzeniach dieta ketogeniczna wydaje się dawać umiarkowane korzyści. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące zastosowania diety ketogenicznej w <b>deficycie liazy adenilobursztynianowej</b>.</p> <p>Ze względu na ograniczone ilości owoców, warzyw, wzbogaconych zbóż i pokarmów zawierających wapń w diecie ketogenicznej niezbędna jest suplementacja, szczególnie witamin z grupy B. Należy stosować <b>preparaty multiwitamin i minerałów</b> (zawierające pierwiastki śladowe, szczególnie selen), w miarę możliwości niezawierające węglowodanów. Witamina D i wapń powinny być dostarczane w ilości odpowiadającej dziennemu zapotrzebowaniu. Dodatkowa suplementacja jest opcjonalna.</p> <p>Wytyczne powstały w drodze konsensusu międzynarodowych ekspertów. Nie podano definicji poziomu dowodów naukowych.</p>
<p><b>UHL 2017 (Wielka Brytania)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Postępowanie dietetyczne u dzieci z padaczką oporną na leczenie stosujących dietę ketogeniczną</u> Należy dążyć do zaspokojenia zapotrzebowania na składniki odżywcze poprzez odpowiedni dobór diety, a jeśli jest to konieczne, zastosować <b>dotatkową suplementację</b> lub zwiększenie dawki <b>preparatu witamin i minerałów</b>.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>NICE 2012 (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów*	<u>Padaczka – diagnostyka i leczenie</u> U dzieci i młodych dorosłych, u których napady padaczkowe nie są kontrolowane przez właściwie dobrane leki przeciwpadaczkowe należy rozważyć zastosowanie diety ketogenicznej. W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów. Siła rekomendacji: nie podano.

\*APPENDIX U – Declarations of interests (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/appendix-u-declarations-of-interests-pdf-6664855005>)

**BDA** - British Dietetic Association; **GMDI** - Genetic Metabolic Dietitians International; **IKDSG** - International Ketogenic Diet Study Group; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence; **UHL** – University Hospitals of Leicesters NHS Trust

**Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w zaburzeniach przemiany aminokwasów.**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Homocystynuria</b>	
<b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji	<u>Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</u> <u>Wybrane wrodzone wady metabolizmu</u> Homocystynuria Niedobór syntetazy cystationiny prowadzi do nadmiernego wydalania homocysteiny w moczu. Homocysteina prowadzi do uszkodzenia kolagenu (...) Leczenie: z Witamina B6: 50–100 mg/dobę i więcej, z Dieta uboga w metioninę: niemowlęta 20–40 mg/kg/dobę; dzieci starsze 12–25 mg/kg/dobę (głównie ubogie w metioninę białka roślinne lub syntetyczne źródła aminokwasów). Z Zwiększona podaż cystyny (30–300 mg/kg/dobę). W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów. Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.
<b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 (Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: brak informacji	<u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u> <u>Zaburzenia przemiany aminokwasów</u> Mikroelementy Istnieją tylko nieliczne doniesienia dotyczące poboru witamin i minerałów oraz prekursorów L-aminokwasów z żywności u pacjentów z zaburzeniami przemiany aminokwasów. Nieznana jest optymalna podaż m kroelementów z diety niskobiałkowej i może być inna niż w przypadku ogólnej populacji ponieważ większość mikroelementów ulega przemianom biochemicznym. Brak jest ustalonych wartości referencyjnych dla mikroelementów w przypadku zaburzeń przemiany aminokwasów. Z tego względu stosuje się wartości referencyjne dla populacji ogólnej. <b>Witaminy i minerały</b> są dodawane do większości suplementów zawierających L-aminokwasy, zatem przy stosowaniu odpowiedniej dawki dodatkowa suplementacja nie powinna być potrzebna. Są dane sugerujące, że przestrzeganie zaleceń przez pacjenta w przypadku przyjmowania m kroelementów jest lepsze, jeśli są one dodane do suplementów L-aminokwasów niż podawane jako osobne preparaty. Niemniej jednak jeśli suplementacja L-aminokwasów nie jest stosowana, niezbędne jest zastosowanie suplementów witamin i minerałów. Do odpowiednich produktów, dostępnych na receptę, zaliczają się: <b>FruitiVits</b> (Vitafla), saszetki 6 g, przeznaczone dla dzieci w wieku 3-10 lat. Proszek o pomarańczowym smaku, zawierający zestaw witamin, m kroelementów i minerałów, zawiera minimalną ilość węglowodanów, sodu i potasu. Przed spożyciem wymieszać z wodą. A także <sup>1</sup> : Paediatric Seravit (SHS), Phlexy-Vits (SHS/Nutricia), Forceval soluble Junior (Alliance), Forceval soluble i Forceval capsules (Alliance). Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano. Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).

<sup>1</sup> Produkty niedostępne w Polsce

**Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w acyduriach organicznych i zaburzeniach cyklu mocznikowego**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Acydurie organiczne</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            brak informacji</p>	<p><u>Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</u>  <u>Wybrane wrodzone wady metabolizmu</u>  <u>Acydurie organiczne (kwasice organiczne)</u>            - Kwasica propionowa            Spowodowana jest brakiem karboksylazy propionilo-CoA. PropioniloCoA hamuje enzymy cyklu Krebsa. (...) Powikłania to: opóźnienie umysłowe, objawy pozapiramidowe, osteoporoza, zapalenie trzustki, kardiomiopatia, hipokalcemia.            Leczenie: z Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę. (...)            - Kwasica metylomalonowa            Spowodowana jest brakiem mutazymetylomalonilo-CoA. (...) Powikłania to: zaburzenia neurologiczne, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, hipotonia, trudności w nauce, uszkodzenia jąder podstwy i objawy udarowe, utrata włosów, zaburzenia wzrostu, osteoporoza, nawracające zapalenia trzustki, kwasica cewkowa z hiperamonemią, przewlekła niewydolność nerek, kardiomiopatia.            Leczenie: Witamina B12 u chorych reagujących na nią.            Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.            Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę. (...)            W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.            Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>GMDI 2019 (Świat)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Terapia żywieniowa w acydurii propionowej</u>            Terapia żywieniowa zależy od wieku i wagi chorego, a także stopnia nasilenia choroby i stanu zdrowia. Podczas planowania diety należy uwzględnić następujące składki odżywcze:            Aminokwasy propiogenne            W przypadku stwierdzenia potwierdzonej w czasie monitorowania pacjentów niewystarczającej podaży niezbędnych kwasów tłuszczowych, płynów, <b>witamin, minerałów i mikroelementów</b>, należy rozważyć ich suplementację            Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</p>
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 (Wielka Brytania)</b>  <b>Konflikt interesów:</b>            brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u>  <u>Acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego</u>            W acyduriach organicznych (m.in. <b>acydurii metylomalonowej, kwasicy glutaronowej typu I, acydurii propionowej</b>) oraz w zaburzeniach cyklu mocznikowego (do których należy m.in. <b>deficyt syntazy karbamylofosforanu, CPS1</b>) jednym z niezbędnych elementów postępowania jest dieta niskobiałkowa.            U pacjentów z acyduriami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego często występują niedobory minerałów, związane z niską zawartością białka w diecie. Prawie zawsze wymagana jest <b>suplementacja witamin i minerałów</b> jako, że ich podaż jest restrykcyjnie ograniczona. Odpowiednia podaż witaminy A, C i kwasu foliowego może być zapewniona przez warzywa i owoce, o ile spożywane są w ilościach rekomendowanych dla zdrowych dzieci.            Niedobory żelaza, cynku, miedzi, wapnia, witaminy B12 i D z największym prawdopodobieństwem występują w diecie niskobiałkowej opartej głównie na pokarmach zawierających białka o niskiej wartości biologicznej (LBV).            Pokarmy i suplementacja witamin i minerałów powinny łącznie pokryć przynajmniej referencyjne zapotrzebowanie na witaminy i minerały (RNI). Zapotrzebowanie na suplementy różni się w zależności od diety dzieci i powinno być określane indywidualnie.            Paediatric Seravit dostarcza pełen zestaw witamin i minerałów (poza sodem, potasem i chlorkiem). Może być dodawany do mieszanek niemowlęcych lub podawany przez sondy, zmieszany z napojem o silnym smaku w celu zamaskowania nieprzyjemnego smaku preparatu. <b>FruitiVits</b> dostarcza pełen zestaw witamin i minerałów, może być stosowany od 3 r.ż. i charakteryzuje się przyjemnym smakiem. Alternatywnie w przypadku starszych dzieci można stosować Forceval Soluble Junior (od 6 r.ż) lub Forceval Soluble lub Forceval Capsules (od 12 r.ż.). Forceval Soluble Junior nie zawiera wapnia, fosforu ani sodu. Inozytolu i cholicy, zawiera jedynie niewielkie ilości magnezu. Należy stosować dodatkowo suplement wapnia. Forceval Soluble i Forceval Capsules różnią się składem od Soluble Junior, nie zawierają sodu ani witaminy K i tylko niewielką ilość wapnia, fosforu i potasu. Wymagają dodatkowej suplementacji wapnia.            Phlexy-Vits (w proszku lub tabletkach) jest pełnowartościowym preparatem witaminowo-mineralnym odpowiednim od 11 r.ż. Postać w proszku jest podawana z napojem o silnym smaku.            Jeśli są stosowane komercyjne suplementy witamin i minerałów (nie mające statutu śsspż), kluczowe jest sprawdzenie ich składu, jako że bardzo różni się pomiędzy poszczególnymi produktami, co nie pozwala na zapewnienie odpowiedniego poziomu wszystkich niezbędnych mikroelementów.            Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>
<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><u>Wytyczne żywienia w przypadku acyduрии propionowej</u></p> <p>Należy zaspokoić dzienne zapotrzebowanie żywieniowe na niezbędne kwasy tłuszczowe, płyny, witaminy, minerały i mikroelementy. Jeśli monitorowanie kliniczne, biochemiczne, stanu odżywienia i przestrzegania zaleceń lekarskich wykaże niewystarczające spożycie tych składników, należy rozważyć ich suplementację (jakość dowodów naukowych: słaba, zastosowanie kliniczne: konieczne).</p> <p>Należy rozważyć suplementację witamin i innych składników diety które mogą zwiększyć produkcję energii w mitochondriach (jakość dowodów naukowych: niewystarczająca, zastosowanie kliniczne: warunkowe).</p> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p><i>Słaba – jakość dowodów jest niska lub badania (stopień I, II lub III) wykazują nieznaczną przewagę jednego podejścia nad drugim;</i></p> <p><i>Niedostateczne dowody – brak odpowiednich dowodów (stopień V) i/lub niejasna równowaga między korzyściami a szkodami.</i></p> <p><i>Zastosowanie kliniczne:</i></p> <p><i>Konieczne – rekomendacja powszechnie, bezwarunkowo akceptowana w populacji docelowej;</i></p> <p><i>Warunkowe – rekomendacja zawiera informację o ograniczeniu jej zastosowania.</i></p>
<p><b>Baumgartner 2014 (Świat)</b> <u>Konflikt interesów:</u> jeden z autorów zgłosił potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne postępowania w acyduрии metylomalonowej i acyduрии propionowej</u></p> <p>Celem długoterminowego postępowania w MMA/PA jest osiągnięcie prawidłowego rozwoju i zapobieganie epizodom metabolicznej dekompresji, przy równoczesnym zapewnieniu dobrej jakości życia i unikaniu skutków ubocznych i powikłań. Standardowa terapia obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L-karnitynę</li> <li>- antybiotyki w celu zredukowana flory jelitowej</li> <li>- witaminę B12 u odpowiadających pacjentów z MMA</li> <li>- dietę niskobiałkowa</li> <li>- <b>suplementację witamin i minerałów</b></li> <li>- opiekę w awaryjnych sytuacjach</li> </ul> <p>Terapia żywieniowa wymaga ostrożnej suplementacji składników odżywczych przy równoczesnym monitorowaniu klinicznym, biochemicznym i dietetycznym w celu uniknięcia zachwiania równowagi żywieniowej (siła rekomendacji B-D).</p> <p>Dieta metaboliczna stosowana w MMA i PA może być uboga w wapń i witaminę D, niezbędne dla zdrowych kości. Dlatego ważna jest <b>kompletna suplementacja witamin i minerałów</b> w przypadku gdy zapotrzebowania dietetyczne są nie pokrywane przez naturalne źródła białka i suplementy białkowe wolne od prekursorów aminokwasów.</p> <p>Siła rekomendacji: poziom B: jeżeli dowody 2 poziomu zostały odnalezione, poziom C: jeżeli dowody 3 poziomu zostały odnalezione, poziom D: jeżeli dowody 4 poziomu zostały odnalezione.</p> <p>Jakość dowodów: poziom 2: wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne i badania kohortowe.</p> <p>poziom 3: badania nieanalityczne, np. opis przypadku, serie przypadków, poziom 4: opinie ekspertów.</p>

**Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w zaburzeniach metabolizmu węglowodanów**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Glikogenoza</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b> <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</u></p> <p><u>Wybrane wrodzone wady metabolizmu</u></p> <p><u>Glikogenozy</u></p> <p><i>Objawiają się zaburzeniami gromadzenia glikogenu w wątrobie i mięśniach, prowadzącymi do dysfunkcji określonego narządu, i niekiedy hipoglikemią. W związku z tym objawy mogą być pierwotnie wątrobowe, mięśniowe i mieszane. (...)</i></p> <p><i>Leczenie:</i></p> <p><i>Typ Ia (glukozy-6-fosfataza):</i></p> <p><i>– posiłki co 2–3 godziny, w nocy żywienie przez sondę,</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>– maltodekstryny i niegotowana, surowa skrobia kukurydziana,  – nie podawać sacharozy i fruktozy, laktoza do 0,5 g/dobę,  – węglowodany – 65% zapotrzebowania kalorycznego,  – unikać laktozy,  – <b>suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy C,</b>  – <b>suplementacja wapnia,</b>  – dieta niskotłuszczowa.  <i>Typ Ib i c (translokaza): jak wyżej + GCSF (czynnik stymulujący granulocyty).</i>  W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.  Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 (Wielka Brytania)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u>  <u>Zaburzenia metabolizmu węglowodanów</u>  Choroby spichrzeniowe glikogenu – <b>glikogenoza typu I (GSDI)</b>  Postępowanie dietetyczne – witaminy i minerały  U dzieci z GSDI występuje <b>ryzyko niedoboru witamin i minerałów</b>, przede wszystkim z tego względu, że codzienne zapotrzebowanie energetyczne w dużym stopniu pokrywane jest przez polimery glukozy i czystą skrobię. Dla metabolizmu glukozy niezbędna jest tiamina i z tego względu należy pokryć przynajmniej jej codzienne zapotrzebowanie wynikające z wieku. Nadmierne spożycie glukozy i złożonych węglowodanów może powodować zwiększone zapotrzebowanie na tiaminę. Raportowana jest niewystarczająca podaż wapnia i zmniejszona gęstość kości, która może również występować u pacjentów z prawidłową zawartością wapnia w diecie.  U dzieci z GSDIb przyjmujących mieszanki przeznaczone dla terapii żywieniowej GSD raportowano zmiany skórne spowodowane niedoborem biotyny. Należy regularnie monitorować spożycie witamin i minerałów u dzieci z GSDI, szczególnie pod względem wapnia i witaminy D ze względu na ryzyko zmniejszenia gęstości kości i osteopenii. Często niezbędne jest <b>stosowanie suplementów</b>.  Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.  Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>
<p><b>ACMG 2014 (USA)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Zalecenia praktyki klinicznej w diagnostyce i leczeniu glikogenozy typu I</u>  Rekomendacje żywieniowe  Ze względu na restrykcyjną dietę niezbędne jest stosowanie <b>multiwitamin, wapnia i witaminy D</b>.  Zalecenia powstały w drodze konsensusu ekspertów.</p>

ACMG – American College of Medical Genetics and Genomics

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD)</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych</u></p> <p><u>Wybrane wrodzone wady metabolizmu</u></p> <p><u>Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych</u></p> <p>Kwasy tłuszczowe i ich potencjalnie toksyczne pochodne są gromadzone z powodu niedoboru jednego z enzymów uczestniczących w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych. Oksydacja taka ma miejsce przy długotrwałym głodzeniu i/lub w okresie wzmożonego zapotrzebowania (gorączka, stres), gdy produkowana energia pochodzi ze spalania tłuszczów.</p> <p>Leczenie dietetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa.</li> <li>• Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi.</li> <li>• Unikanie pozostawiania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku &gt; 9–12 miesięcy</li> <li>• można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg)</li> <li>• w celu prewencji nocnej hipoglikemii.</li> <li>• Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów</li> <li>• tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT) (...)</li> </ul> <p>W zaleceniach nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 (Wielka Brytania)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci</u></p> <p><u>Zaburzenia mitochondrialnych przemian energetycznych, metabolizmu lipidów i inne zaburzenia</u></p> <p>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych (long chain fatty acid oxidation disorders, LCFAOD), do których należą m.in. deficyty VLCAD i <b>LCHAD</b>:</p> <p>Terapia żywieniowa polega na unikaniu długotrwałych głodówek (szczególnie w czasie choroby), odpowiednim zarządzaniu ćwiczeniami fizycznymi (kiedy wrasta zapotrzebowanie na energię), a także dodatkowo w poważnych niedoborach - ograniczeniu przyjmowania tłuszczów w diecie i częstszym karmieniu ze zwiększoną podażą węglowodanów i suplementacją MCT.</p> <p>U dzieci stosujących dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych potrzebna jest suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D i E) dopóki nie zaczną przyjmować 400 ml preparatu dla niemowląt. Regularnie należy oceniać ilość przyjmowanego żelaza, cynku i witaminy B12 jako że w diecie LCT mogą występować ich niedobory. Wybór suplementów zależy od zapotrzebowania, wieku i postaci produktu, dostępne postacie to proszek, tabletki lub rozpuszczalne tabletki. Preparat Ketovite w tabletkach lub płynie dostarcza odpowiednią ilość witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i jest odpowiedni dla wszystkich grup wiekowych. Alternatywnie może być stosowana bardziej kompleksowa <b>suplementacja witamin i minerałów: FruitiVits</b> (od 3 r.ż.), Paediatric Seravit (wszystkie grupy wiekowe), Phlexyvit w saszetkach lub tabletkach (od 10 r.ż.), Forceval Soluble Junior (od 6 r.ż.) and Forceval Soluble (od 12 r.ż.)</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p> <p>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</p>

## 7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits we wskazaniach: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylofosforanu (CPS1), LCHAD (niedobrze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych) i acydurii propionowej w populacji pediatrycznej, 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/> oraz [http://www.pcodr.ca](http://www.pcodr.ca/)
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 24.02.2021 odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną wydaną przez australijski PBAC w 2014 r. dla stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits.

Tabela 10. Rekomendacje refundacyjne dla FruitiVits

Organizacja, rok (kraj/region)	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2014 (Australia)	<p><b>Postępowanie dietetyczne w stanach wymagających bardzo restrykcyjnej diety terapeutycznej</b> (u dzieci, u których spożycie witamin i składników mineralnych jest niewystarczające z powodu określonej diagnozy wymagającej bardzo restrykcyjnej diety terapeutycznej i których potrzeb w zakresie witamin, minerałów i pierwiastków śladowych nie można odpowiednio zaspokoić innymi preparatami)</p>	<p>Wydano <b>pozytywną</b> rekomendację refundacyjną dla FruitiVits przy zachowaniu tej samej ceny za gram kluczowych składników odżywczych, co preparat Pediatric Seravit. PBAC zaleca usunięcie zastrzeżenia stosowania produktu u pacjentów wymagających diety ketogenicznej ze względu na niższą zawartość węglowodanów. PBAC uznał, że pominięcie tej uwagi pozwoli lekarzom na podjęcie decyzji, czy produkt spełnia potrzeby żywieniowe ich pacjentów, bez konieczności uzasadnienia stosowania FruitiVits u pacjentów wymagających diety ketogenicznej. PBAC zalecił dodanie kryterium populacyjnego stwierdzającego, że pacjenci muszą mieć co najmniej 3 lata. Według PBAC, FruitiVits powinien zawierać zalecenie analogiczne jak Pediatric Seravit, dotyczące stosowania wyłącznie pod ścisłym nadzorem dietetyka i pediatry, oraz ograniczenie do zastosowania przy korzyściach dla postępowania dietetycznego w chorobach wymagających bardzo restrykcyjnej diety terapeutycznej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>FruitiVits jest odpowiedni do stosowania w dietach ketogennych w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, niedoboru białka transportera glukozy 1 oraz niedoboru dehydrogenazy pirogronianowej, ze względu na niską zawartość węglowodanów. Kryteria kliniczne: pacjent z niedoborem witamin i minerałów z powodu określonej diagnozy wymagającej wysoce restrykcyjnej diety terapeutycznej przy braku możliwości zaspokojenia zapotrzebowania na witaminy, minerały i pierwiastki śladowe innymi preparatami witaminowo-mineralnymi.</p>

Źródło: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/fruitivits-psd-07-2014/>

## 8. Alternatywne technologie medyczne

Według opinii dr n. med. Joanny Taybert, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej:

*Istotne źródła witamin i minerałów u pacjentów z rozważanymi chorobami:*

1. *Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które wielokrotnie są wzbogacane w witaminy i minerały.*
2. *Suplementy witaminowo-mineralne.*
3. *Preparaty jednoskładnikowe np. witaminy D, wapnia.*

*Należy zauważyć, że ogólnie dostępne suplementy witaminowo-mineralne często nie spełniają wymogów terapii danej choroby, np. u pacjentów leczonych dietą ketogenną lub u pacjentów z innymi chorobami z koniecznym ograniczeniem podaży węglowodanów prostych przeciwwskazane są suplementy zawierające nośniki węglowodanowe itp.*

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, w zależności od danej jednostki chorobowej wskazała szereg śsspż, których skład zależy od jednostki chorobowej, a także suplementy witaminowo-mineralne. W stanowisku eksperckim Pani Profesor podkreśliła, że:

*Włączenie preparatu FruitiVits u pacjentów, którzy muszą stosować diety o różnym stopniu restrykcji podaży składników odżywczych takich jak białko, tłuszcz czy węglowodany, umożliwia u nich zbilansowanie diety na poziomie zapotrzebowania dla wieku, jednocześnie zapobiegając wystąpieniu niedoborów niebezpiecznych dla ich zdrowia i zagrażających nieprawidłowym rozwojem somatycznymi i psycho-ruchowym. A suplementy witaminowo-mineralne dostępne w wolnej sprzedaży nie spełniają takich wymagań.*

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. Preparaty witaminowo-mineralne należące do śsspż i wskazywane w odnalezionych wytycznych klinicznych (Rozdz. 6) nie są dostępne w Polsce i zgodnie z danymi MZ nie były sprowadzane w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest refundowanej alternatywnej technologii medycznej o podobnym składzie i celu terapeutycznym jak oceniana interwencja.

## 9. Wskazanie dowodów naukowych

### 9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dn. 1.03.2021 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 natomiast 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 dwie osoby.

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

Tabela 11. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Pacjenci pediatryczni z rozpoznaniem: acyduria metylomalonowa, padaczka lekooporna, deficyt dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt transportera glukozy typu I, homocystynuria, gl kogenoza typu I, kwasica glutarowej typu I, deficyt liazy adenylobursztynianowej, deficyt syntazy karbamylofosforanu (CPS1), LCHAD (niedobór dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acyduria propionowa	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits	Nie ograniczono.
<b>Komparator</b>	Nie ograniczono.	Nie ograniczono.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku, gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje w języku polskim lub angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania:

- Daly 2016 – otwarte badanie prospektywne dotyczące stosowania FruitiVits u dzieci z metabolicznymi chorobami rzadkimi (N=14), w tym kwasicą propionową (n = 1); kwasicą metylomalonową niewrażliwą na witaminę B12 (n=1); zaburzeniami cyklu mocznikowego (n = 4), glikogenozą 1a (n = 2) i 1b (n = 10).
- Badanie kliniczne NCT02229318 - jednoramienne badanie otwarte dotyczące stosowania FruitiVits u dzieci z napadami padaczkowymi (N=12) stosującymi dietę ketogeniczną

Ponadto w ramach dodatkowych dowodów zdecydowano się przedstawić wyniki badania obserwacyjnego Herrero 2020, obejmującego pacjentów z padaczką oporną na leczenie (u jednego pacjenta niedobór GLUT-1) stosujących dietę ketogeniczną.

## 9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### Daly 2016

Otwarte badanie prospektywne, 26 tygodniowe, którego celem była ocena skuteczności suplementu witaminowo-mineralnego FruitiVits u 14 pacjentów pediatrycznych z Wielkiej Brytanii z wrodzonymi chorobami metabolicznymi: kwasica izowalerianowa (n=1); kwasica propionowa (n = 1); kwasica metylomalonowa niewrażliwa na witaminę B12 (n=1); zaburzenia cyklu mocznikowego: kwasica arginobursztynowa (n = 3) i niedobór transkarbamylazy ornityny (n = 1); choroby spichrzeniowe glikogenu (glikogenozy): GSD 1a (n = 2), 1b (n = 10), 111a (n = 1); niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej typu I (n=1); deficyt cytrynu (n=1); zespół Hi-Ha (hiperinsulinizm–hiperamoniemia) (n=1). Wszyscy pacjenci mieli ograniczenia żywieniowe związane z koniecznością stosowania restrykcyjnej diety terapeutycznej: dieta niskobiałkowa (n=8), skrobia kukurydziana w dzień i glukoza na noc dojelitowo (n=4), dieta niskotłuszczowa (n=1), zmodyfikowana dieta Atkinsa (n=1). Kryteria włączenia dzieci do badania obejmowały: wagę w zakresie 12-40 kg, potwierdzoną diagnozę wrodzonej choroby metabolicznej wymagająca stosowania diety i związanej z nią kompleksowej suplementacji witaminowo-mineralnej. Do badania włączono 4 dziewczynki i 10 chłopców (mediana wieku: 8,4 lat, zakres: 3–15 lat, 9 pacjentów z Azji, 2 pacjentów z Europy, 2 pochodzenia karaibskiego i 1 dziecko pochodzenia arabskiego).

1 saszetka preparatu była rozpuszczana w 60 ml wody i podawana raz dziennie (doustnie u 10 pacjentów i przez sondę u 4 pacjentów). Wszyscy pacjenci przed badaniem przyjmowali inne suplementy witaminowo-mineralne: Paediatric Seravit (n = 12), Phlexyvits (n = 1) i Forceval Junior (n = 1).

W ocenie dzieci przyjmowany preparat był smaczny, chociaż część wymagała nakłonienia przez opiekuna do jego przyjęcia, a z upływem czasu przestrzeganie zaleceń się zmniejszało (37% dawek nie wykorzystano). Przyjmowany roztwór był wyczuwalnie ziarnisty i gęstszy niż poprzednie bardziej płynne (jako powód niechęci do jego przyjmowania podano nudności i słaby apetyt).

Podczas trwania badania analizowano próbki krwi celem określenia: poziomu witaminy A, D, kwasu foliowego, miedzi, manganu, cynku, selenu, peroksydazy glutationowej, hemoglobiny, ferrytyny i białka C-reaktywnego (CRP), oraz oceniano wzrost, wagę ciała i ocenę częstotliwości spożywania posiłków (w tym 110 produktów żywnościowych.).

W 12 tygodniu badania odnotowano znaczącą poprawę jedynie w przypadku zmiany poziomu selenu (p = 0,073).

W przypadku oceny pięciu parametrów wykazano znaczną poprawę względem wartości wyjściowych po 26 tyg. badania: kwasu foliowego (p = 0,01), witaminy E (p = 0,04), selenu w osoczu (p = 0,002), selenu w krwi pełnej (p = 0,04) i całkowitego poziomu witaminy D (p = 0,008). W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano znaczących zmian po zakończeniu badania.

Podczas trwania badania mediana (zakres) liczby przyjęć do szpitala wyniosła 1 (0–3), z medianą (zakresem) pobytu w łóżku wynoszącą 3 dni (0–16). Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem wymiotów zgłaszanych przez dwoje dzieci z GSD, które zgłaszały wymioty również podczas przyjmowania poprzedniego preparatu witaminowego. Wymioty były związane z chorobami: zapaleniem migdałków i dekompensacją metaboliczną.

Badanie posiadało ograniczenia związane z małą liczbą dzieci, z uwagi na niechęć do pobierania krwi żyłnej. Uwzględniało niejednorodną grupę dzieci z różnymi chorobami metabolicznymi, autorzy zwrócili także uwagę na możliwe przeszacowanie przestrzegania zaleceń, z uwagi na brak danych dotyczących odrzucenia suplementu przez dzieci.

Według autorów, pomimo ogólnej poprawy dla części wskaźników żywieniowych, stosowanie suplementu było mniejsze niż zalecane. Długotrwałe doustne podawanie suplementów witaminowych u dzieci jest trudne w związku z nieprzestrzeganiem zaleceń. W dłuższej perspektywie lepszym wyjściem może być wzbogacenie o niezbędne składniki podawanego pokarmu, np. w fenyloketonurii istnieją dowody sugerujące, że przestrzeganie zaleceń długoterminowych jest lepsze jeśli witaminy i minerały zostaną dodane do substytutów białkowych niż w przypadku podawania oddzielnych preparatów. Potrzebne są nowe metody gwarantujące dostarczanie dzieciom mikroelementów najlepiej dodanych do produktów dietetycznych przyjmowanych przez dzieci.

Badanie było sponsorowane przez Vitaflo International.

### Badanie kliniczne NCT02229318

Jednoramienne badanie otwarte przeprowadzone w USA, którego celem było zbadanie smaku i akceptacji FruitiVits podawanego doustnie przez 7 dni u dzieci w wieku 4-8 lat na diecie ketogenicznej. Do badania włączono 11 pacjentów z napadami padaczki w wieku od 4 do 8 lat (8 dziewczynek i 3 chłopców), rutynowo stosujących



kompleksową suplementację mikrośladników odżywczych w ramach swojej diety. Pierwszorzędowym punktem końcowym była akceptowalność preparatu oceniana 8-go dnia badania w skali od 1-5: 1 - bardzo lubię, 2 - lubię umiarkowanie, 3 - obojętny, 4 - umiarkowanie nie lubię, 5 - bardzo mi się nie podoba. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena łatwości przygotowania preparatu do spożycia oceniana 8-go dnia badania w skali 1-5: bardzo łatwe, umiarkowanie łatwe, ani łatwe, ani trudne, średnio trudne, bardzo trudne. 11/11 dzieci oceniło, że przygotowanie nie jest trudne i uzyskało wynik 1-3. Hipoteza pierwotna badania: FruitiVits jest akceptowalnym źródłem witamin, minerałów i pierwiastków śladowych dla pacjentów na diecie ketogenicznej. Hipoteza drugorzędna: FruitiVits będzie dobrze akceptowane i tolerowane, jeśli zostanie podane doustnie dzieciom na diecie ketogenicznej.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: diagnozę wymagającą diety ketogenicznej, dieta ketogeniczna obecnie stosowana, wiek 4-8 lat, rutynowe przyjmowanie kompleksu mikroelementów, karmienie doustne. Kryteria wykluczenia: dzieci w wieku poniżej 4 lat lub powyżej 9 lat.

W badaniu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych/skutków ubocznych. Przedstawiono informacje dotyczące liczby dzieci, które oceniło preparat w skali 1-3: za wygląd (n=8), zapach (n=10), smak (n=6), teksturę (n=6).

Badanie było sponsorowane przez VitaFlo i szpital dziecięcy w Filadelfii.

### 9.3. Dodatkowe informacje

#### Herrero 2020

Celem obserwacyjnego (retro- i prospektywnego), opisowego badania 26 pacjentów pediatrycznych stosujących dietę ketogeniczną od minimum 2 lat (mediana wynosiła 3,91 roku) była ocena długoterminowej skuteczności diety ketogenicznej a także jej skutków ubocznych, zwłaszcza związanych ze wzrostem. Badanie przeprowadzono w Hiszpanii. Dzieci w większości (25 pacjentów) chorowały na padaczkę oporną na leczenie, jeden pacjent miał niedobór GLUT-1. Oprócz diety otrzymywały leki przeciwpadaczkowe, a w przypadku stwierdzenia niedoborów przyjmowały także preparaty witaminowe, wapń, witaminę D lub inne suplementy. W przypadku 19/26 pacjentów był dostęp do danych dot. ankiety żywieniowej przed wprowadzeniem diety ketogenicznej i u trzech z nich stwierdzono niedobór witamin i minerałów (najczęściej wit. D i selen), jednakże otrzymywali oni suplementy po stwierdzeniu niedoborów. Po okresie obserwacji (do 6 lat dla 6 pacjentów, a dla 26 pacjentów do 2 lat po rozpoczęciu diety) stwierdzono, że dieta powoduje zmiany w poziomie mikroelementów, ale występujące niedobory są łagodne i łatwe do wyleczenia suplementami diety. Zmiany w poziomie witamin i minerałów stwierdzono w przypadku: wit. A (łagodny niedobór u 6 pacjentów) i E (rzadko), wit. D (łagodny niedobór u 6 pacjentów), cynku (niedobór u 2 pacjentów), seleniu (niedobór u 3 pacjentów), karnityny (niedobór u 2 pacjentów). U żadnego z pacjentów nie potwierdzono niedoboru: wit. B12, kwasu foliowego, wapnia, parathormonu, magnezu. W przypadku wykrycia deficytów podawano suplementy.

### 9.4. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest niska jakość dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania FruitiVits, obejmujących niewielką liczbę pacjentów oraz nieodnalezienie dowodów na jego skuteczność w części ocenianych wskazań.

Należy jednak zauważyć, iż wskazania oceniane w niniejszym opracowaniu w większości przypadków dotyczą głównie małych dzieci, co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Ponadto większość ocenianych wskazań należy do chorób rzadkich, co jest związane z niewielką liczebnością populacji. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z czym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych. Ponadto o ile dowody dotyczące stosowania FruitiVits jako konkretnego śsppz zawierającego zestaw witamin i minerałów są ograniczone, to stosowanie suplementów witamin i minerałów jako takich, jest zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących ocenianych wskazań.



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

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

Na podstawie danych dotyczących kwoty refundacji produktu FruitiVits udostępnionych przez Ministerstwo Zdrowia oszacowano koszt opakowania, przy założeniu, że jest on sprowadzany za pośrednictwem apteki ogólnodostępnej. Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium RP mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia. Przy oszacowywaniu cen przyjęto, że do ceny netto zostanie doliczona marża hurtowa (10%) oraz marża detaliczna wskazana dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z art. 7 ust. 7 ustawy o refundacji.

**Tabela 12. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ**

Produkt	CZN [zł]*	CHB [zł]	CD [zł]	WDS [zł]	Cena dla płatnika [zł]
FruitiVits 1 opak. 30 saszetek	475,20 zł netto	522,72	548,29	3,20	545,09

Skróty: CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

\*jako cenę zbytu netto leku przyjęto cenę wyliczoną bezpośrednio z danych przekazanych przez MZ za 2019 r.

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że całkowity koszt refundacji w 2019 r. za śsspż FruitiVits wyniósł 34 214,40 zł przy cenie zbytu netto 475,20 zł za opakowanie 30 saszetek i liczebności populacji docelowej wynoszącej 16 osób.

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

Ze względu na to, że śsspż FruitiVits stosowany jest jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie (według stanowisk eksperckich jest ono indywidualne - od 1/3 saszetki do 1 saszetki/dobę), ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego (według ekspertów może wynieść od kilku do kilku lat – przez całe życie), nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Ponadto prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspż FruitiVits w ramach importu docelowego. Na podstawie danych NFZ, MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi 16 osób).

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem znak: PLD.46434.1368.2020.AD, przekazanym AOTMiT 24.11.2020 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. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- **FruitiVits, proszek, saszetka á 6 g, opakowanie po 30 saszetek,**

we wskazaniach: **uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczce lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długłańcuchowych kwasów tłuszczowych) w populacji pediatrycznej.**

W dn. 9.02.2021 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45341.1368.2020.3.AD) zawierające prośbę o dopisanie do zlecenia wskazania: **uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii propionowej.**

### Problem zdrowotny

**Acyduria metylomalonowa** (ang. methylmalonic aciduria, MMA), jest to blok metaboliczny pochodzący od kwasu metylomalonowego. Istnieje wiele wariantów acydemii metylomalonowej. Najczęściej jest to defekt aktywacji witaminy B12 do postaci enzymu lub defekt enzymatyczny metylomalonylokarbonylomytazy CoA konwertującej metylomalonylo-CoA do sukcyńlo-CoA. MMA należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanego ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii.

Częstość występowania acydurii metylomalonowej szacuje się pomiędzy 1: 80 000 a 1: 100 000 urodzeń. Duża różnica wynika z niewystarczających badań.

**Padaczka** jest przewlekłą chorobą mózgu cechującą się trwałą skłonnością do występowania napadów padaczkowych nieprovokowanych lub odruchowych. **Padaczka lekooporna** jest rozpoznawana, gdy dwie, kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej (dobrze tolerowanych, właściwie dobranych i odpowiednio użytych) nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów.

W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na poziomie 50-70 osób na 100 tys., a wskaźnik rozpowszechnienia wynosi ok. 1%. Padaczka oporna na leczenie dotyka ok. 20-30% chorych. Częstość padaczki i zespołów padaczkowych wynosi od 5,3 do 8,8 na 1 000 dzieci poniżej 13 roku życia. U około 25% dzieci napadów padaczkowych nie udaje się opanować jednym lekiem i dochodzi do rozwoju padaczki lekoopornej.

**Deficyt dehydrogenazy pirogronianowej (PDCD)** to rzadkie, genetyczne zaburzenie metabolizmu węglowodanów, spowodowane niedoborem jednej z trzech podjednostek enzymu dehydrogenazy pirogronianowej (PDC), które biorą udział w przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA. Częstość występowania PDCD nie jest znana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Więcej chłopców niż dziewcząt ma ciężką postać choroby i wcześniej umiera.

**Zespół niedoboru transportera glukozy typu 1 (GLUT-1)** to rzadkie, genetyczne zaburzenie metaboliczne, charakteryzujące się niedoborem proteiny, dzięki której glukoza przekracza barierę krew-mózg. Częstość zespołu niedoboru GLUT-1 jest nieznana, ale zgłoszono kilkaset przypadków tej choroby. Dotyka ona w tym samym stopniu chłopców i dziewcząt.

**Homocystynuria** klasyczna należy do zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych i jest spowodowana deficytem syntazy  $\beta$ -cystationiny (CBS). Częstość występowania klasycznej homocystynurii (HCY) szacuje się na około 1:100 000-200 000. W Polsce odnotowano kilkadziesiąt przypadków.

**Glikogenozy** (Glycogen Storage Diseases, GSD) to choroby genetyczne wynikające z zaburzeń metabolizmu glikogenu. Glikogenozy powstają wskutek różnych nieprawidłowości enzymów odpowiedzialnych za przemianę glukozy w glikogen i odwrotnie – z glikogenu w glukozę. Najczęstszą i najcięższą GSD jest defekt kompleksu glukozo-6-fosfatazy, określanego jako typ I GSD. Częstość występowania wszystkich typów glikogenoz w populacji wynosi 1:20-40 000 w zależności od typu glikogenozy.

**Kwasica glutarowa typu I** (ang. *glutaric acidemia type-1, GA I*), zwana także inaczej niedoborem dehydrogenazy glutarylo-CoA (ang. *glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase deficiency, GDD*) jest zaburzeniem

neurometabolicznym dziedzicznym 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 I 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. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania acydurii glutarowej typu I w Polsce.

**Deficyt (aktywności) liazy adenylobursztynowej** jest błędem metabolizmu związanym z biosyntezą nukleotydów purynowych. Podstawowy defekt jest związany z mutacjami w genie ADSL (22q13.1). Niedobór ADSL jest dziedziczny autosomalnie recesywnie. Rozpowszechnienie i częstość występowania niedoboru ADSL nie są znane, do tej pory zgłoszono ponad 80 przypadków choroby, głównie z Europy i regionu śródziemnomorskiego.

**Niedobór syntazy karbamylfosforanowej 1 (CPS1D)** jest rzadkim i ciężkim zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego, charakteryzującym się najczęściej występowaniem ciężkiej hiperamonemii u noworodków, która występuje kilka dni po urodzeniu i objawia się letargiem, wymiotami, hipotermią, drgawkami, śpiączką i zgonem lub prezentacją poza okresem noworodkowym w dowolnym wieku z (czasem) łagodniejszymi objawami hiperamonemii. Częstość występowania oszacowano na 1/1 300 000 żywych urodzeń w Stanach Zjednoczonych. Naukowcy z Japonii oszacowali, że występuje u 1 na 800 000 noworodków w tym kraju.

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

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

**Acyduria propionowa** (ang. *propionic acidemia, PA*), zwana także kwasicą propionową, jest to organiczna kwasica spowodowana deficytem karboksylazy propionilo-koenzymu A. Choroba charakteryzuje się zagrażającymi życiu epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi oraz powikłaniem w postaci kardiomiopatii. Częstość występowania choroby na świecie jest szacowana na 1:50 000 – 1:100 000 żywych urodzeń.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono wytyczne 9 instytucji. Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits jest zalecany w brytyjskich wytycznych Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 jako preparat, który może być stosowany od 3 r.ż., dostarczający pełen zestaw witamin i minerałów, zawierający minimalną ilość węglowodanów, sodu i potasu i charakteryzujący się przyjemnym smakiem. Wytyczne wymieniają też niedostępne w Polsce preparaty: Paediatric Seravit (wszystkie grupy wiekowe), Phlexyvit w saszetkach lub tabletkach (od 10 r.ż.), Forceval Soluble Junior (od 6 r.ż.) and Forceval Soluble (od 12 r.ż.). W przypadku produktu Paediatric Seravit zwracają uwagę na jego nieprzyjemny smak.

Pozostałe odnalezione wytyczne nie podają nazw handlowych zalecanych śsspż zapewniających suplementację witamin i minerałów.

### **Padaczka lekooporna, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt liazy adenylobursztynianowej**

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 dieta ketogenna jest alternatywną opcją terapeutyczną u dzieci z padaczką oporną na leczenie. Dieta ketogenna jest także leczeniem z wyboru w przypadku deficytu transportera glukozy GLUT-1, może być również stosowana w leczeniu niedoboru dehydrogenazy pirogronianowej. Stosowanie diety ketogenicznej wymaga pełnej suplementacji witamin i minerałów produktami niezawierającymi węglowodanów. Odpowiednim preparatem jest m.in. Fruitivits. Dawkę należy ustalać indywidualnie w celu pokrycia dziennego zapotrzebowania. Należy ściśle monitorować spożycie witamin i minerałów w celu zapewnienia odpowiedniego stanu odżywienia.

Międzynarodowe wytyczne IKDSG 2018 wskazują, że istnieje kilka schorzeń, w których dieta ketogeniczna powinna być zastosowana wcześniej w przebiegu leczenia padaczki. Należą do nich m.in. deficyt transportera glukozy GLUT-1, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, padaczka z napadami miokloniczno-atonicznymi. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące zastosowania diety ketogenicznej w deficycie liazy adenylobursztynianowej. Ze względu na ograniczone ilości owoców, warzyw, wzbogaconych zbóż i pokarmów zawierających wapń w diecie ketogenicznej niezbędna jest suplementacja, szczególnie witamin z grupy B. Należy stosować preparaty multiwitamin i minerałów (zawierające pierwiastki śladowe, szczególnie selen), w miarę możliwości niezawierające węglowodanów. Witamina D i wapń powinny być dostarczane w ilości odpowiadającej dziennemu zapotrzebowaniu. Dodatkowa suplementacja jest opcjonalna.

Brytyjskie wytyczne UHL 2017 dotyczące postępowania dietetycznego u dzieci z padaczką oporną na leczenie stosujących dietę ketogeniczną, zalecają dążenie do zaspokojenia zapotrzebowania na składniki odżywcze poprzez odpowiedni dobór diety, a jeśli jest to konieczne, zastosowania dodatkowej suplementacji lub zwiększenia dawki preparatu witamin i minerałów.

W brytyjskich zaleceniach NICE 2012 (aktualizacja 2020) dotyczących postępowania w padaczce nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.

### **Zaburzenia przemiany aminokwasów**

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 dotyczących zaburzeń przemiany aminokwasów nieznaną jest optymalna podaż mikroelementów z diety niskobiałkowej i może być inna niż w przypadku ogólnej populacji, ponieważ większość mikroelementów ulega przemianom biochemicznym. Witaminy i minerały są dodawane do większości suplementów zawierających L-aminokwasy, zatem przy stosowaniu odpowiedniej dawki dodatkowa suplementacja nie powinna być potrzebna. Są dane sugerujące, że przestrzeganie zaleceń przez pacjenta w przypadku przyjmowania mikroelementów jest lepsze, jeśli są one dodane do suplementów L-aminokwasów niż podawane jako osobne preparaty. Niemniej jednak jeśli suplementacja L-aminokwasów nie jest stosowana, niezbędne jest zastosowanie suplementów witamin i minerałów. Do odpowiednich produktów, dostępnych na receptę, zalicza się m.in. śsspż FruitiVits. W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 dotyczących homocystynurii nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów

### **Acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego**

Zalecenia Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 wskazują, że u pacjentów z acyduriami organicznymi i zaburzeniami cyklu mocznikowego często występują niedobory minerałów, związane z niską zawartością białka w diecie. Prawie zawsze wymagana jest suplementacja witamin i minerałów jako, że ich podaż jest restrykcyjnie ograniczona. Według wytycznych dotyczących terapii żywieniowej w acydurii propionowej - międzynarodowych wytycznych GMDI 2019 i amerykańskich wytycznych Jurecki 2019, w przypadku stwierdzenia potwierdzonej w czasie monitorowania pacjentów niewystarczającej podaży niezbędnych kwasów tłuszczowych, płynów, witamin, minerałów i mikroelementów, należy rozważyć ich suplementację.

Według międzynarodowych wytycznych Baumgartner 2014 dotyczących postępowania w acydurii metylomalonowej i acydurii propionowej kompletna suplementacja witamin i minerałów ważna jest w przypadku gdy zapotrzebowania dietetyczne są nie pokrywane przez naturalne źródła białka i suplementy białkowe wolne od prekursorów aminokwasów. W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów w acyduriach organicznych.

### **Glikogenozy**

Amerykańskie zalecenia ACMG 2014 dotyczące glikogenozy typu I wskazują, że ze względu na restrykcyjną dietę niezbędne jest stosowanie multiwitamin, wapnia i witaminy D. Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 u dzieci z GSDI występuje ryzyko niedoboru witamin i minerałów, przede wszystkim z tego względu, że codzienne zapotrzebowanie energetyczne w dużym stopniu pokrywane jest przez polimery glukozy i czystą skrobię. Należy regularnie monitorować spożycie witamin i minerałów u dzieci z GSDI, szczególnie pod względem wapnia i witaminy D ze względu na ryzyko zmniejszenia gęstości kości i osteopenii. Często niezbędne jest stosowanie suplementów. Polskie Zalecenia dietetyczne 2020 u pacjentów z glikogenozami zalecają suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i witaminy C oraz suplementację wapnia.

### **Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych (LCHAD)**

Według brytyjskich zaleceń Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015 u dzieci stosujących dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych potrzebna jest suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D i E) dopóki nie zaczną przyjmować 400 ml preparatu dla niemowląt. Regularnie należy oceniać ilość przyjmowanego żelaza, cynku i witaminy B12 jako że w diecie LCT mogą występować ich niedobory. Wybór suplementów zależy od zapotrzebowania, wieku i postaci produktu. Może być stosowana kompleksowa



suplementacja witamin i minerałów: m.in. śsspż FruitiVits (od 3 r.ż). W polskich Zaleceniach dietetycznych 2020 nie odniesiono się do suplementacji witamin i minerałów.

### Alternatywne technologie medyczne

Według opinii dr n. med. Joanny Taybert, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej:

*Istotne źródła witamin i minerałów u pacjentów z rozważanymi chorobami:*

4. *Środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, które wielokrotnie są wzbogacane w witaminy i minerały.*
5. *Suplementy witaminowo-mineralne.*
6. *Preparaty jednoskładnikowe np. witaminy D, wapnia.*

*Należy zauważyć, że ogólnie dostępne suplementy witaminowo-mineralne często nie spełniają wymogów terapii danej choroby, np. u pacjentów leczonych dietą ketogenną lub u pacjentów z innymi chorobami z koniecznym ograniczeniem podaży węglowodanów prostych przeciwwskazane są suplementy zawierające nośniki węglowodanowe itp.*

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej, w zależności od danej jednostki chorobowej wskazała szereg śsspż, których skład zależy od jednostki chorobowej, a także suplementy witaminowo-mineralne. W stanowisku eksperckim Pani Profesor podkreśliła, że:

*Włączenie preparatu FruitiVits u pacjentów, którzy muszą stosować diety o różnym stopniu restrykcji podaży składników odżywczych takich jak białko, tłuszcz czy węglowodany, umożliwia u nich zbilansowanie diety na poziomie zapotrzebowania dla wieku, jednocześnie zapobiegając wystąpieniu niedoborów niebezpiecznych dla ich zdrowia i zagrażających nieprawidłowym rozwojem somatycznymi i psycho-ruchowym. A suplementy witaminowo-mineralne dostępne w wolnej sprzedaży nie spełniają takich wymagań.*

Wg danych przekazanych przez MZ, w 2019 r. nie sprowadzano 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. Preparaty witaminowo-mineralne należące do śsspż i wskazywane w odnalezionych wytycznych klinicznych (Rozdz. 6) nie są dostępne w Polsce i zgodnie z danymi MZ nie były sprowadzane w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest refundowanej alternatywnej technologii medycznej o podobnym składzie i celu terapeutycznym jak oceniana interwencja.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania:

- Daly 2016 – otwarte badanie prospektywne dotyczące stosowania FruitiVits u dzieci z metabolicznymi chorobami rzadkimi (N=14), w tym kwasicą propionową (n = 1); kwasicą metylomalonową niewrażliwą na witaminę B12 (n=1); zaburzeniami cyklu mocznikowego (n = 4), glikogenozą 1a (n = 2) i 1b (n = 10).
- Badanie kliniczne NCT02229318 - jednoramienne badanie otwarte dotyczące stosowania FruitiVits u dzieci z napadami padaczkowymi (N=12) stosującymi dietę ketogeniczną

### Daly 2016

Otwarte badanie prospektywne, 26 tygodniowe, którego celem była ocena skuteczności suplementu witaminowo-mineralnego FruitiVits u 14 pacjentów pediatrycznych z Wielkiej Brytanii z wrodzonymi chorobami metabolicznymi: kwasica izowalerianowa (n=1); kwasica propionowa (n = 1); kwasica metylomalonowa niewrażliwa na witaminę B12 (n=1); zaburzenia cyklu mocznikowego: kwasica arginobursztynowa (n = 3) i niedobór transkarbamylazy ornityny (n = 1); choroby spichrzeniowe glikogenu (glikogenozy): GSD 1a (n = 2), 1b (n = 10), 111a (n = 1); niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej typu I (n=1); deficyt cytrynu (n=1); zespół Hi-Ha (hiperinsulinizm–hiperamoniemia) (n=1). Wszyscy pacjenci mieli ograniczenia żywieniowe związane z koniecznością stosowania restrykcyjnej diety terapeutycznej: dieta niskobiałkowa (n=8), skrobia kukurydziana w dzień i glukoza na noc dojelitowo (n=4), dieta niskotłuszczowa (n=1), zmodyfikowana dieta Atkinsa (n=1).

1 saszetka preparatu była rozpuszczana w 60 ml wody i podawana raz dziennie (doustnie u 10 pacjentów i przez sondę u 4 pacjentów).

W ocenie dzieci przyjmowany preparat był smaczny, chociaż część wymagała nakłonienia przez opiekuna do jego przyjęcia, a z upływem czasu przestrzeganie zaleceń się zmniejszało (37% dawek nie wykorzystano). Przyjmowany roztwór był wyczuwalnie ziarnisty i gęstszy niż poprzednie bardziej płynne (jako powód niechęci do jego przyjmowania podano nudności i słaby apetyt).

Podczas trwania badania analizowano próbki krwi celem określenia: poziomu witaminy A, D, kwasu foliowego, miedzi, manganu, cynku, selenu, peroksydazy glutationowej, hemoglobiny, ferrytyny i białka C-reaktywnego (CRP), oraz oceniano wzrost, wagę ciała i ocenę częstotliwości spożywania posiłków (w tym 110 produktów żywnościowych.).

W 12 tygodniu badania odnotowano znaczącą poprawę jedynie w przypadku zmiany poziomu selenu ( $p = 0,073$ ).

W przypadku oceny pięciu parametrów wykazano znaczną poprawę względem wartości wyjściowych po 26 tyg. badania: kwasu foliowego ( $p = 0,01$ ), witaminy E ( $p = 0,04$ ), selenu w osoczu ( $p = 0,002$ ), selenu w krwi pełnej ( $p = 0,04$ ) i całkowitego poziomu witaminy D ( $p = 0,008$ ). W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano znaczących zmian po zakończeniu badania.

Podczas trwania badania mediana (zakres) liczby przyjęć do szpitala wyniosła 1 (0–3), z medianą (zakresem) pobytu w łóżku wynoszącą 3 dni (0–16). Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych z wyjątkiem wymiotów zgłaszanych przez dwoje dzieci z GSD, które zgłaszały wymioty również podczas przyjmowania poprzedniego preparatu witaminowego. Wymioty były związane z chorobami: zapaleniem migdałków i dekompensacją metaboliczną.

### **Badanie kliniczne NCT02229318**

Jednoramienne badanie otwarte przeprowadzone w USA, którego celem było zbadanie smaku i akceptacji FruitiVits podawanego doustnie przez 7 dni u dzieci w wieku 4-8 lat na diecie ketogenicznej. Do badania włączono 11 pacjentów z napadami padaczki w wieku od 4 do 8 lat (8 dziewczynek i 3 chłopców), rutynowo stosujących kompleksową suplementację mikrośladników odżywczych w ramach swojej diety. Pierwszorzędownym punktem końcowym była akceptowalność preparatu oceniana 8-go dnia badania w skali od 1-5: 1 - bardzo lubię, 2 - lubię umiarkowanie, 3 - obojętny, 4 - umiarkowanie nie lubię, 5 - bardzo mi się nie podoba. Drugorzędowym punktem końcowym była ocena łatwości przygotowania preparatu do spożycia oceniana 8-go dnia badania w skali 1-5: bardzo łatwe, umiarkowanie łatwe, ani łatwe, ani trudne, średnio trudne, bardzo trudne. 11/11 dzieci oceniło, że przygotowanie nie jest trudne i uzyskało wynik 1-3. Hipoteza pierwotna badania: FruitiVits jest akceptowalnym źródłem witamin, minerałów i pierwiastków śladowych dla pacjentów na diecie ketogenicznej. Hipoteza drugorzędna: FruitiVits będzie dobrze akceptowane i tolerowane, jeśli zostanie podane doustnie dzieciom na diecie ketogenicznej.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: diagnozę wymagającą diety ketogenicznej, dieta ketogeniczna obecnie stosowana, wiek 4-8 lat, rutynowe przyjmowanie kompleksu mikroelementów, karmienie doustne. Kryteria wykluczenia: dzieci w wieku poniżej 4 lat lub powyżej 9 lat.

W badaniu nie odnotowano żadnych działań niepożądanych/skutków ubocznych. Przedstawiono informacje dotyczące liczby dzieci, które oceniło preparat w skali 1-3: za wygląd ( $n=8$ ), zapach ( $n=10$ ), smak ( $n=6$ ), teksturę ( $n=6$ ).

### **Rekomendacje refundacyjne**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną wydaną przez australijski PBAC w 2014 r. dla stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits.

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

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że całkowity koszt refundacji w 2019 r. za śsspż FruitiVits wyniósł 34 214,40 zł przy cenie zbytu netto 475,20 zł za opakowanie 30 saşetek i liczebności populacji docelowej wynoszącej 16 osób.

Ze względu na to, że śsspż FruitiVits stosowany jest jako uzupełnienie diety w różnych wskazaniach u chorych w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie (według stanowisk eksperckich jest ono indywidualne - od 1/3 saşetki do 1 saşetki/dobę), ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego (według ekspertów może wynieść od kilku do kilku lat – przez całe życie), nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii.

Ponadto prognozowane całkowite roczne wydatki płatnika publicznego są niemożliwe do wiarygodnego oszacowania, ze względu na trudności w oszacowaniu wielkości populacji pacjentów, którzy będą wnioskować o sprowadzenie śsspż FruitiVits w ramach importu docelowego. Na podstawie danych NFZ, MZ oraz opinii ekspertów klinicznych można przypuszczać, że będzie to kilkanaście osób w ciągu roku (wg danych MZ populacja docelowa wynosi 16 osób).



## Opinie ekspertów

Według stanowiska eksperckiego Dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej:

*Przedmiotowy preparat powinien być stosowany zwłaszcza u pacjentów, którzy w związku ze stosowaniem bardzo restrykcyjnej diety, nie mają źródeł witamin i substancji mineralnych niezbędnych dla prawidłowego rozwoju – tzn. szczególnie u pacjentów na diecie ze znacznym ograniczeniem białka naturalnego lub tłuszczów (np. długołańcuchowych).*

*Preparat FruitiVits jako FSMP znajduje zastosowanie w leczeniu dietetycznym wielu wrodzonych wad metabolizmu (poza przedmiotowymi poddawanymi powyższej analizie), czasem przejściowo wówczas. Jego skład jest pełny w odniesieniu do witamin, składników mineralnych i mikroelementów. Włączenie preparatu FruitiVits u pacjentów, którzy muszą stosować diety o różnym stopniu restrykcji podaży składników odżywczych takich jak białko, tłuszcz czy węglowodany, umożliwia u nich zbilansowanie diety na poziomie zapotrzebowania dla wieku, jednocześnie zapobiegając wystąpieniu niedoborów niebezpiecznych dla ich zdrowia i zagrażających nieprawidłowym rozwojem somatycznymi i psycho-ruchowym. A suplementy witaminowo-mineralne dostępne w wolnej sprzedaży nie spełniają takich wymagań.*

Według stanowiska eksperckiego Dr n. med. Joanny Taybert, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej:

Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii to: np. pacjenci pozostający na dietach ze znacznym ograniczeniem białka naturalnego lub tłuszczu spożywczych.

*Preparat FruitiVits jest preparatem zawierającym szeroki skład witamin, minerałów i mikroelementów, w dodatkowo skondensowanej postaci, a zatem umożliwia ich podaż w niewielkiej objętości. Nie zawiera węglowodanów, które zaburzałyby wyrównanie dietetyczne pacjenta.*

## 12. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Daly 2016</b>	Daly A., Evans S., Cahal S., Surplice I., Vijay S., Santra S. & MacDonald A. (2016) The challenges of vitamin and mineral supplementation in children with inherited metabolic disorders: a prospective trial. <i>J Hum Nutr Diet.</i> 29, 434–440 <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jhn.12354">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jhn.12354</a>
<b>Herrero 2020</b>	Ruiz Herrero J, Cañedo Villarroya E, García Peñas JJ, García Alcolea B, Gómez Fernández B, Puerta Macfarland LA, Pedrón Giner C. Safety and Effectiveness of the Prolonged Treatment of Children with a Ketogenic Diet. <i>Nutrients.</i> 2020 Jan 24;12(2):306. <a href="https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/306/html">https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/306/html</a>
<b>NCT02229318</b>	A Taste and Acceptance Study of FruitiVits in Children Aged 4-8 Years Following a Ketogenic Diet. (FruitiVits). <i>ClinicalTrials.gov</i> Identifier: NCT02229318 <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229318">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229318</a>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>ACMSG 2014</b>	Kishnani PS, et al. American College of Medical Genetics and Genomics. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. <i>Genet Med.</i> 2014 Nov;16(11):e1. doi: 10.1038/gim.2014.128. PMID: 25356975 <a href="https://www.nature.com/articles/gim2014128">https://www.nature.com/articles/gim2014128</a>
<b>Baumgartner 2014</b>	Baumgartner MR., Hörster F., et al. „Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia.” <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> (2014): 9:130. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180313/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180313/</a>
<b>Clinical Paediatric Dietetics - BDA 2015</b>	Clinical Paediatric Dietetics, Fourth Edition. Edited by Vanessa Shaw. 2015 JohnWiley & Sons. (Chapter 7. Gastroenterology; Chapter 16. Ketogenic Diets; Chapter 17 Disorders of Amino Acid Metabolism, Organic Acidaemias and Urea Cycle Disorders; Chapter 18 Disorders of Carbohydrate Metabolism; Chapter 19. Disorders of Mitochondrial Energy Metabolism, Lipid Metabolism and Other Disorders) <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349</a>
<b>GMDI 2019</b>	PROP Nutrition Management Guidelines. First Edition February 2019, v.1.0. Updated: February 2019 <a href="https://southeastgenetics.org/ngp/toolkit.php/145/PROP%20Nutrition%20Toolkit/Version%201.0">https://southeastgenetics.org/ngp/toolkit.php/145/PROP%20Nutrition%20Toolkit/Version%201.0</a>
<b>IKDSG 2018</b>	KOSSOFF, Eric H., et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. <i>Epilepsia Open</i> , 2018, 3.2: 175-192. <a href="https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/OptimalClinicalManagement-KetoDietStudyGroup-Kossoff_etal-EpOpen2018.pdf">https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/OptimalClinicalManagement-KetoDietStudyGroup-Kossoff_etal-EpOpen2018.pdf</a>
<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> <i>Mol Genet Metab.</i> 2019 Apr;126(4):341-354. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.02.007. Epub 2019 Mar 4. <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719218303421?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719218303421?via%3Dihub</a>
<b>NICE 2012 (aktualizacja 2020)</b>	The Epilepsies The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069">https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/evidence/full-guideline-pdf-4840753069</a>
<b>PBAC 2014</b>	<a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/fruivitvits-psd-07-2014/">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/fruivitvits-psd-07-2014/</a>
<b>UHL 2017</b>	Clinical Guideline on the Dietary Management of Children with Intractable Epilepsy Treated with Ketogenic Diet (KD), University Hospitals of Leicester, NHS Trust <a href="https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Ketogenic%20Diet%20for%20Childhood%20Epilepsy%20UHL%20Childrens%20Medical%20Guideline.pdf">https://secure.library.leicestershospitals.nhs.uk/PAGL/Shared%20Documents/Ketogenic%20Diet%20for%20Childhood%20Epilepsy%20UHL%20Childrens%20Medical%20Guideline.pdf</a>
<b>Zalecenia dietetyczne 2020</b>	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A, Bandura A. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. 2020 <a href="https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf">https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf</a> w: <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/#">https://www.dietywpediatrii.pl/#</a>
Raporty AOTMiT	
Raport nr OT.4311.18.2018 L-carnitine Crystalline: <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/054/RPT/OT.4311.18.2018_L-Carnitine_Crystalline.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/054/RPT/OT.4311.18.2018_L-Carnitine_Crystalline.pdf</a>	
Raport nr OT.4311.5.2019 Ospolot (sultiam), <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/057/RPT/057_raport_OT.4311.5.2019_Ospolot_2019.05.08_BIP.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/057/RPT/057_raport_OT.4311.5.2019_Ospolot_2019.05.08_BIP.pdf</a>	
Raport nr OT.4311.1.2020 Liquigen <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/RPT/002_rpt_ot.4311.1.2020_liquigen_18032020_bip.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/002/RPT/002_rpt_ot.4311.1.2020_liquigen_18032020_bip.pdf</a>	
Raport nr: OT.4311.18.2020 Glycosade <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7066-zlecenie-262-2020">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7066-zlecenie-262-2020</a>	
Raport nr: OT.4311.10.2017 Keyo <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5261-zlecenie-181-2017">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/5261-zlecenie-181-2017</a>	

Raport nr: OT.4311.8.2019 MCT procal <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/RPT/OT.4311.8.2019_MCT_procal.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/RPT/OT.4311.8.2019_MCT_procal.pdf</a>	
Raport nr: OT.4311.2.2019 Basic-p <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/RPT/OT.4311.2.2019_Basic-p_RPT_BIP.pdf">http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/022/RPT/OT.4311.2.2019_Basic-p_RPT_BIP.pdf</a>	
Raport nr: OT.431.2.2017 MCT Procal <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4857-017-2017-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4857-017-2017-zlc</a>	
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Jóźwiak-Kotulska 2010</b>	Jóźwiak S, Kotulska K, Aktualne rekomendacje w leczeniu padaczki i zespołów padaczkowych u dzieci i młodzieży, Neurologia Dziecięca, 2010; 19, 38: 11-18 <a href="https://neurologia-dziecieca.pl/neurologia_38-11-18.pdf">https://neurologia-dziecieca.pl/neurologia_38-11-18.pdf</a>
<b>orpha.net</b>	<a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php</a>
<b>PBPN 2019</b>	Program badań przesiewowych noworodków w Polsce na lata 2019-2022 <a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022">https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022</a>
<b>PGE 2014</b>	Bernatowicz-Łojko U., et al., Zał. 11 Uzasadnione medyczne przeciwwskazania do karmienia piersią pokarmem kobiecym oraz wskazania do stosowania substytutów mleka kobiecego. Helwich E. (red.) Program wczesnej stymulacji laktacji dla ośrodków neonatologicznych i położniczych III poziomu referencyjnego, Standardy Medyczne/Pediatrics 2014, T. 11, 9-16 <a href="http://www.bankmleka.pl/userfiles/files/Uzasadnione-medycznie-przeciwwskazania-do-karmienia-piersia-27-12-2013.pdf">http://www.bankmleka.pl/userfiles/files/Uzasadnione-medycznie-przeciwwskazania-do-karmienia-piersia-27-12-2013.pdf</a>
<b>Pierzchała 2010</b>	Pierzchała K., Padaczka oporna na leczenie – epidemiologia i aktualny stan badań, Neurologia i Neurochirurgia Polska 2010; 44, 3: 285–290 <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028384314600438">https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028384314600438</a>
<b>PTN 2016</b>	Rejda K., et al., Diagnostyka i leczenie padaczki u osób dorosłych – rekomendacje Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (1): 15–27 <a href="https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/47209/36506">https://journals.viamedica.pl/polski_przeglad_neurologiczny/article/view/47209/36506</a>
<b>Steinborn 2008</b>	Steinborn B, Wybrane zagadnienia z neurologii dziecięcej: padaczka wieku rozwojowego i mózgowe porażenie dziecięce – możliwości diagnostyczne i lecznicze, Family Medicine & Primary Care Review 2008, 10,1: 107-115. <a href="https://studylibpl.com/doc/1232814/wybrane-zagadnienia-z-neurologii-dzieciej--padaczka-wieku">https://studylibpl.com/doc/1232814/wybrane-zagadnienia-z-neurologii-dzieciej--padaczka-wieku</a>
<b>Szczeklik 2014</b>	Gajewski P (red.), Interna Szczeklik 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Niedzielska K, Czapiński P., Padaczka, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014, str. 2104-2108
<b>Szczeklik 2017</b>	SZCZEKLIKA, Interna. Szczeklik A, Gajewski P (red.). <i>Medycyna Praktyczna, Kraków</i> , 2017.
<b>Ulotka FruitiVits</b>	<a href="https://www.nestlehealthscience.com/sites/g/files/dnigna366/files/2020-12/fruitivits_data_card.pdf">https://www.nestlehealthscience.com/sites/g/files/dnigna366/files/2020-12/fruitivits_data_card.pdf</a> (dostęp: 2.03.2021 r.)

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (1.03.2021 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Fruitivits	1
2	ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]	8764
3	vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract]	258 041
4	(ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]) AND (vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract])	307
5	rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*	766 742
6	epilepsy OR epileptic	167 054
7	(rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*) OR (epilepsy OR epileptic)	921 200
8	((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]) AND (vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract])) AND ((rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*) OR (epilepsy OR epileptic))	111
9	((((ketogenic diet[Title/Abstract] OR ketogenic diets[Title/Abstract] OR ketogenic dietary[Title/Abstract] OR low-protein diet[Title/Abstract] OR low-protein diets [Title/Abstract] OR low-protein dietary [Title/Abstract] OR low-carbohydrate diet[Title/Abstract] OR low-carbohydrate diets [Title/Abstract] OR low-carbohydrate dietary [Title/Abstract]) AND (vitamin*[Title/Abstract] OR minerals*[Title/Abstract] OR micronutrient*[Title/Abstract])) AND ((rare disease* OR metabolic disorder* OR inborn error*) OR (epilepsy OR epileptic))) OR (Fruitivits)	111