



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

**Milupa Basic F**  
**we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów**  
**tłuszczowych pod postacią deficytu CACT,**  
**chłonkotok (w tym stan po zabiegach**  
**kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia**  
**gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia**  
**i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.9.2021

Data ukończenia: 21 kwietnia 2021 r.

## Wykaz skrótów

<b>ABL</b>	abetalipoproteinemia
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>Bd</b>	brak danych
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające
<b>CACT</b>	niedobór translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. <i>carnitine-acylcarnitine translocase</i> , CACT, deficiency)
<b>ChW</b>	choroba wieńcowa
<b>CPS1</b>	syntaza 1 karbamoilofosforanowa (ang. <i>carbamoylphosphate synthetase I</i> )
<b>CPT</b>	niedobór transferazy palmitoilokarnitynowej
<b>CT</b>	tomografia komputerowa
<b>DHA</b>	kwas dokozaheksaenowy
<b>EAA</b>	aminokwasy egzogenne (ang. <i>essential amino acids</i> )
<b>EEG</b>	zapis czynności bioelektrycznej mózgu
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GIS</b>	Główny Inspektorat Sanitarny
<b>HDL</b>	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LCHAD</b>	dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długłańcuchowych kwasów tłuszczowych
<b>LCT</b>	długłańcuchowe triglicerydy (ang. <i>long-chain triglycerides</i> )
<b>LDL</b>	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
<b>LPL</b>	lipaza lipoproteinowa
<b>MCAD</b>	niedobór dehydrogenazy średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych
<b>MCT</b>	średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. <i>medium-chain triglyceride</i> )
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>MTP</b>	białko transportujące triglicerydy
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>PUFA</b>	wielonienasycone kwasy tłuszczowe (ang. <i>polyunsaturated fatty acids</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RTG</b>	badanie promieniami rentgena
<b>ŚSSPM</b>	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TG</b>	triglicerydy
<b>TGRLP</b>	bogate w triglicerydy lipoproteiny (ang. <i>Triglyceride-Rich Lipoproteins</i> ) bogate w triglicerydy lipoproteiny
<b>TPN</b>	całkowite żywienie pozajelitowe
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>USG</b>	badanie ultrasonograficzne

---

<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. 2021 r., poz. 523)
<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>VLDL</b>	lipoproteina bardzo małej gęstości (ang. <i>very low density lipoprotein</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

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

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

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	7
2.2. Problem zdrowotny.....	7
2.2.1. Deficyt CACT .....	7
2.2.2. Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych).....	8
2.2.3. Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia) .....	10
2.2.4. Abetalipoproteinemia .....	13
2.2.5. Niedobór lipazy lipoproteinowej .....	14
2.3. Liczebność populacji .....	15
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>17</b>
3.1. Technologia oceniana .....	17
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	17
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	19
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>21</b>
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych .....</b>	<b>22</b>
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej .....	22
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	26
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>27</b>
6.1. Opis metodyki.....	27
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	28
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	29
6.4. Wyniki.....	30
6.4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	39
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>40</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	40
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	40
<b>8. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>42</b>
<b>9. Źródła.....</b>	<b>46</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>49</b>
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	49
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Milupa Basic f .....	52
10.3. <i>Skład ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i> .....	52

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	29.01.2021
i znak pism zlecających	PLD.45341.1636.2020.1.AD

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Milupa Basic F, proszek, puszka á 300 g

sprowadzane są z zagranicy w oparciu o art. 29 ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021).

---

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

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

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

---

Analizowane technologie medyczne:

- Milupa Basic F, proszek, puszka á 300 g

---

Do finansowania we wskazaniach:

- zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT
  - chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)
  - abetalipoproteinemia
  - zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia)
  - deficyt lipazy lipoproteinowej
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 29.01.2021 r., znak PLD.45341.1636.2020.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 29.01.2021 r.), skorygowanym pismem z dnia 02.03.2021 r., znak PLD.45341.1636.2020.2.AD (data wpływu do AOTMiT: 02.03.2021 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 2021 r., poz. 523) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego<sup>1</sup> Milupa Basic F w następujących wskazaniach:

- zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT;
- chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych);
- abetalipoproteinemia;
- zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia);
- deficyt lipazy lipoproteinowej.

Powyższy produkt nie znajduje się w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Ze względu na fakt, iż produkt Milupa Basic-F podlegał ocenie Agencji we wskazaniu hipertriglicerydemia w 2014 r., niniejsze opracowanie, w zakresie powyższego wskazania stanowi aktualizację raportu AOTM-OT-431-20/2014.

### 2.2. Problem zdrowotny

#### 2.2.1. Deficyt CACT

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, deficyt) ICD10: E71.4, to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Deficyt CACT jest chorobą rzadką.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

#### Etiologia i patogenezą

Niedobór CACT jest spowodowany wystąpieniem mutacji w genie SLC25A20 (3p21.31). CACT jest zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej i odpowiada za wymianę karnityna/acylokarnityna przez tę błonę. Enzym ten jest kluczowym elementem cyklu karnitynowego, regulującego transport długocząsteczkowych kwasów tłuszczowych do wnętrza mitochondriów, gdzie następnie zachodzi beta-oksydacja tych kwasów. Wystąpienie łagodniejszego fenotypu jest możliwe w przypadku zachowania istotnej aktywności enzymatycznej zmutowanego białka.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

<sup>1</sup> w zleceniu MZ zastosowano nieaktualną nomenklaturę – zamiast nazwy żywność specjalnego przeznaczenia medycznego, w zleceniu posłużono się nieaktualnym: środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

Od dnia 20 lipca 2016 r. obowiązują przepisy rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r. w sprawie żywności przeznaczonej dla niemowląt i małych dzieci oraz żywności specjalnego przeznaczenia medycznego i środków spożywczych zastępujących całodzienną dietę, do kontroli masy ciała oraz uchylające uchylające dyrektywę Rady 92/52/EWG, dyrektywę Komisji 96/8/WE, 1999/21/WE, 2006/125/WE i 2006/141/WE, dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE oraz rozporządzenia Komisji (WE) nr 41/2009 i (WE) nr 953/2009 (Dz. Urz. UE L 181 z 29.6.2013, str. 35, z późn. zm.). Rozporządzenie (UE) nr 609/2013 uchyliło dyrektywę Parlamentu Europejskiego i Rady 2009/39/WE z dnia 6 maja 2009 r. w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego. (Dz. Urz. UE L 124 z 20.5.2009, str. 21). Oznacza to, że od 20 lipca 2016 r. te przepisy, które zostały przeniesione z dyrektywy 2009/39/WE do ustawy o bezpieczeństwie żywności i żywienia oraz rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, nie obowiązują. Od dnia 20 lipca 2016 r. nie funkcjonuje określenie, definicja i kategoria „środek spożywczy (żywność) specjalnego przeznaczenia żywieniowego” oraz „żywność dietetyczna”.

Źródło: <https://www.gov.pl/web/gis/sytuacja-prawna-zywnosci-dla-okreslonych-grup> [dostęp: 6.04.2021 r.]

## Rozpoznanie

U osób chorych na niedobór CACT stwierdza się nieswoistą acydurię dikarboksylową. Analiza pochodnych acylokarnitynowych we krwi wykazuje bardzo dużą frakcję acylową ze znacznie podwyższoną zawartością pochodnych C16, C18, C18:1. Stężenie wolnej karnityny jest bardzo małe. Potwierdzenie rozpoznania jest możliwe dzięki oznaczeniu aktywności określonych enzymów w hodowlach fibroblastów lub limfocytów, bądź poprzez wykazanie obecności dwóch patogennych mutacji w genie SLC25A20. Bardzo istotne jest wykluczenie postaci noworodkowych oraz ciężkiego niemowlęcego niedoboru transferazy palmitoilokarnitynowej II (ang. carnitine palmitoyltransferase II, CPT II), ponieważ w schorzeniach tych występuje taki sam profil pochodnych acylokarnitynowych jak w CACT. Klinicznie CACT i CPT II są praktycznie nierozróżnialne, lecz czasem w CPT II występują wady rozwojowe, które nie są obserwowane w CACT. Ze względu na to, że niedobór CACT jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, możliwe jest poradnictwo genetyczne. W przypadku, gdy stwierdzono występowanie dwóch patogennych mutacji w rodzinie, możliwe jest rozpoznanie prenatalne na podstawie analizy mutacji w wycinkach kosmówki. Diagnostyka deficytu translokazy karnityny jest dostępna w Polsce w ramach programu badań przesiewowych noworodków na lata 2015-2018.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

## Obraz kliniczny

Objawy u większości chorych z niedoborem CACT pojawiają się w pierwszych 48 godzinach życia. Najczęściej występuje wówczas hipoglikemia hipoketotyczna, hiperamonemia, kardiomiopatia wraz z zaburzeniami rytmu serca, uszkodzenie mięśni szkieletowych, zaburzenia czynności wątroby oraz hipotermia. Obserwuje się także objawy neurologiczne wraz z encefalopatią, padaczką i opóźnieniem rozwoju. Czasem choroba objawia się nagłą śmiercią niemowląt. Czasem występuje też rzadszy, ale łagodniejszy fenotyp, który objawia się w okresie niemowlęcym bądź we wczesnym dzieciństwie. Rozpoczyna się epizodami hipoglikemii hipoketotycznej i hiperamonemii, które są często indukowane poprzez okresy pozostawiania na czczo lub poprzez przebieg innej choroby.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

## Epidemiologia

Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

## Leczenie i cele leczenia

W leczeniu niedoboru CACT konieczne jest ściśle przestrzeganie zakazu dłuższego przebywania na czczo, a także wprowadzenie diety o niskiej zawartości długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, uzupełnionej średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi, przy czym preparat powinien zawierać jak najmniej kwasów tłuszczowych o długości łańcucha C10 i C12, ponieważ spożywanie znacznych ilości tych kwasów może prowadzić do dekompensacji metabolicznej. Zalecana jest suplementacja karnityną. Podczas ostrego napadu choroby podaje się glukozę dożylnie w celu zapobiegnięcia lipolizie.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

## Rokowanie

Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Natomiast pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

[Źródło: OT.4311.18.2018, Orphanet 159]

## 2.2.2. Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Chłonnokotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, co prowadzi do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego – od razu po urodzeniu lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłonnokotok wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków; może wystąpić głównie z powodu anomalii rozwojowych przewodu piersiowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan). Przyczyną chłonnokotoku jatrogennego jest brak drożności lub



przerwanie ciągłości naczyń chłonnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiochirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca).

[Źródło: Orphanet 264688, Wolski 2017]

### **Etiologia i patogenez**

Chłontokot powstaje na skutek zaburzenia prawidłowego spływu chłonki do układu żylnego doprowadzając do jej zastojów w naczyniach, a w konsekwencji do przełamania układu zastawkowego obwodowych naczyń chłonnych, ich przepelnienia i znacznego poszerzenia. Wówczas spływ chłonki do krążenia żylnego odbywa się obocznymi naczyniami chłonnymi, a skrajne przeciążenie naczyń chłonnych prowadzi do przedostawania się chłonki do tkanek, a następnie do jam: opłucnej, jamy otrzewnej lub osierdzia.

[Źródło: Romanowicz 2018]

### **Rozpoznanie**

Rozpoznanie opiera się na badaniu płynu gromadzącego się w opłucnej. Płyn o mlecznobiałej barwie jest charakterystyczny dla pacjentów karmionych dojelitowo, natomiast u pacjentów żywionych pozajelitowo płyn jest przejrzysty z dużą zawartością białka i triglicerydów. W diagnostyce u dzieci standardem jest limfocyntygrafia. Do potwierdzenia obecności płynów w jamach ciała wykorzystuje się USG (metoda z wyboru ze względu na dużą dostępność, łatwość wykonania oraz niewielką szkodliwość), RTG, CT oraz MRI.

Diagnostyka i rozpoznanie wrodzonego chłontokotu opłucnowego powinno być rozszerzone o badania dodatkowe umożliwiające potwierdzenie bądź wykluczenie obecności w tkankach miękkich i trzewiach malformacji limfatycznych.

[Źródło: Romanowicz 2018, Wolski 2017]

### **Obraz kliniczny**

Objawy zależą przede wszystkim od wieku pacjenta, przyczyny chłontokotu oraz szybkości jego narastania. U większości noworodków z chłontokotem opłucnowym już w badaniach prenatalnych stwierdza się nieprawidłowości, po urodzeniu noworodek może być obrzękły, z towarzyszącymi objawami niewydolności serca i niewydolności oddechowej. Ponadto w przypadku hipoplazji płuc, będącej następstwem ucisku przez płyn, niewydolność ta może się okazać szczególnie ciężka. W badaniu fizykalnym noworodka z chłontokotem opłucnowym stwierdza się znaczne ściszenie szmerów oddechowych i tonów serca. U noworodków z chłontokotem brzuszny poszerzony jest obwód brzucha, u chłopców także moszny. Bardzo rzadko chłontokot brzuszny może doprowadzić do niewydolności oddechowej.

[Źródło: Romanowicz 2018]

### **Epidemiologia**

Pooperacyjny chłontokot u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%.

[Źródło: Wolski 2017]

### **Leczenie**

Leczenie chłontokotu jatrogennego obejmuje farmakoterapię, wprowadzenie diety a także leczenie operacyjne. W przypadku dzieci istotnym jest zastosowanie mieszanek żywieniowych opartych na średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (tzw. mieszanki MCT, ang. middle chain triglycerides) które nie są transportowane z chłontką. Dieta ta pozwala na ograniczenie produkcji chłonki, co wpływa na przyspieszenie wycieku ustąpienia chłonki. W leczeniu chłontokotu wrodzonego w ramach leczenia prenatalnego m.in. wdraża się u matki dietę niskotłuszczową z wysoką zawartością średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych. U stabilnego noworodka z chłontokotem możliwe jest postępowanie wyczekujące oparte na założeniu, że większość chłontokotów ma tendencję do samoograniczania. Proces ten zakłada utworzenie alternatywnych dróg spływu chłonki do układu żylnego i samoistnym ustąpieniu wycieku chłonki do jam ciała. U dzieci, które mogą być żywione enteralnie, należy włączyć do diety mieszanki MCT, leczenie żywieniowe jest istotnym elementem terapii. U znacznej ilości chorych z wrodzonym chłontokotem konieczny jest drenaż odbarczający, co może wiązać się z licznymi działaniami niepożądanymi, jak utraty białka, płynów, elektrolitów, immunoglobulin i limfocytów zaburzających równowagę układu odpornościowego i zwiększające ryzyko rozwoju zakażenia. W zakresie terapii farmakologicznej chłontokotu stosuje się somatostatynę (lub syntetyczny analog oktreotydu). Leki te wpływają na zmniejszenie przepływu chłonki i można je bezpiecznie stosować nawet u noworodków.

[Źródło: Romanowicz 2018, Wolski 2017]

## Rokowanie

Objawy chłonkotoku u noworodka i ich ciężkość zależą od ilości i umiejscowienia płynu, obraz choroby waha się od braku objawów klinicznych do ciężkich zagrażających życiu takich jak niewydolność oddechowa lub tamponada serca.

[Źródło: Romanowicz 2018]

### 2.2.3. Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)

#### Hipertriglicerydemia

Hipertriglicerydemia jest to zwiększenie ponad normę stężenia trójglicerydów we krwi co wiąże się z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jest definiowana jako stężenie triglicerydów (TG)  $\geq 1,7$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl). Znaczna hipertriglicerydemia może doprowadzić do ostrego zapalenia trzustki, jest również czynnikiem ryzyka chorób sercowo naczyniowych. W zależności od poziomu triglicerydów wyróżniamy:

- granicznie duże stężenie triglicerydów (150-199 mg/dl), które jest następstwem czynników nabytych (nadwaga i otyłość, mała aktywność fizyczna, palenie papierosów, nadmierne spożywanie alkoholu, duże spożycie węglowodanów) lub różnych polimorfizmów genetycznych;
- duże stężenie triglicerydów (200-499 mg/dl), które jest zwykle wynikiem współwystępowania czynników genetycznych (rodzinna hiperlipidemia złożona, rodzinna hipertriglicerydemia, hipertriglicerydemia wielogenowa, rodzinna dysbetalipoproteinemia) i nabytych (takie same jak wymienione powyżej). U pacjentów często występuje insulinooporność i zespół metaboliczny, powszechna jest również otyłość brzuszna;
- bardzo duże stężenie triglicerydów ( $\geq 500$  mg/dl), w przebiegu którego w osoczu zwykle zaczynają się pojawiać chylomikrony [ich obecność oznacza najczęściej upośledzenie katabolizmu bogatych w triglicerydy lipoprotein (ang. Triglyceride-Rich Lipoproteins TGRLP)], jest spowodowane przez współwystępowanie wymienionych w przypadku dużego stężenia triglicerydów przyczyn i/lub czynniki genetyczne: rodzinny niedobór lipazy lipoproteinowej, rodzinny niedobór apolipoproteiny C-II. Tak wysoki poziom triglicerydów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem ostrego zapalenia trzustki.

Zwiększone stężenie triglicerydów może mieć charakter wtórny i być spowodowane przez następujące jednostki chorobowe/czynniki: cukrzyca, zapalenie trzustki, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zespół Cushinga, lipodystrofia, ciąża i różne leki (glikokortykosteroidy, beta-blokery, retinoidy, estrogeny doustne [nie w postaci przezskórnej], tamoksyfen, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu AIDS).

#### **Obraz kliniczny**

Hipertriglicerydemia rodzinna złożona – pacjenci z tym zaburzeniem oraz ich krewni I stopnia w różnym czasie mogą mieć w surowicy duże stężenie cholesterolu, triglicerydów lub obu jednocześnie. Wątroba wytwarza w nadmiarze lipoproteinę bardzo małej gęstości (ang. very low density lipoprotein, VLDL). U wielu chorych stwierdza się duże stężenie apo B-100 (hiperbetalipoproteinemia). Nie ma swoistych cech klinicznych pozwalających rozpoznać ten rodzaj dyslipidemii. Jeśli stężenie cholesterolu całkowitego jest duże, to stężenie triglicerydów wynosi zwykle 250-350 mg/dl. Stężenie triglicerydów bywa znacznie różnicowane, ale u około 2/3 chorych mieści się w przedziale 200-500 mg/dl. Hiperlipidemia może się ujawnić w dzieciństwie. Rodzinna hiperlipidemia złożona łączy się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnej choroby wieńcowej.

Hipertriglicerydemia rodzinna – u pacjentów występuje zwiększone stężenie TG w surowicy bez podwyższonego stężenia cholesterolu. Wielu pacjentów jest otyłych. W związku z zwykle niepodwyższonym poziomem cholesterolu osoby z tym zaburzeniem są obciążone mniejszym ryzykiem przedwczesnej choroby wieńcowej (ChW) niż osoby z hiperlipidemią rodzinną złożoną.

Dysbetalipoproteinemia rodzinna – u pacjentów występuje zwiększone stężenie resztkowych lipoprotein. To zaburzenie charakteryzuje się zmiennością izoform apolipoproteiny E (najczęściej występuje postać E-2). Apo E-2 pośredniczy w wiązaniu resztkowym VLDL i resztkowych chylomikronów z ich receptorami w wątrobie, dlatego w przypadku nieprawidłowej apo E-2 lipoproteiny te gromadzą się w osoczu. Osoby dotknięte tym zaburzeniem zwykle są homozygotami pod względem apo E-2.

Granicznie duże stężenie triglicerydów (150-199 mg/dl) wskazuje głównie na obecność innych czynników aterogennych: małych cząsteczek LDL, małego stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) i innych składowych zespołu

metabolicznego. Duże stężenie triglicerydów (200-499 mg/dl) odzwierciedla obecność resztkowych lipoprotein o działaniu aterogennym, jest również markerem dyslipidemii aterogennej i zespołu metabolicznego. Gdy resztkowe lipoproteiny są wzbogacone estrami cholesterolu (dysbetalipoproteinemia), ryzyko ChW jest szczególnie duże. U osób z bardzo dużym stężeniem triglicerydów ( $\geq 500$  mg/dl) występują inne czynniki aterogenne -zwiększone stężenie lipoprotein resztkowych, dyslipidemia aterogenna i zespół metaboliczny -i dlatego są one obciążone zwiększonym ryzykiem ChW. Jednak u tych chorych bardziej naglącą sprawą jest zwiększone ryzyko ostrego zapalenia trzustki, które wzrasta proporcjonalnie do stężenia triglicerydów. Jeśli przekracza ono 2000 mg/dl, rozwija się zespół chylomikronemii, charakteryzujący się obecnością kępek żółtych wysiewnych w skórze, odkładaniem się triglicerydów w siatkówce (łac. lipemia retinalis), zaburzeniami psychicznymi i ostrym zapaleniem trzustki. Bardzo duże stężenie triglicerydów będące wyłącznie następstwem upośledzenia katabolizmu (np. wskutek niedoboru lipazy lipoproteinowej lub apo C-II) może nie zwiększać ryzyka ChW.

### Diagnostyka

Do określania poziomu trójglicerydów wykorzystuje się metody fotometryczne oparte na oznaczaniu wolnego glicerolu, powstającego po hydrolitycznym rozkładzie wiązań estrowych TG. Oznaczenia wykonuje się w krwi lub osoczu. Próbkę do badania powinny zostać pobrane na czczo.

### Leczenie

Podstawę leczenia hipertriglicydemii stanowią następujące zmiany stylu życia: kontrola masy ciała, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu i unikanie dużej ilości węglowodanów w diecie. Hipertriglicydemia łączy się zwykle ze zwiększeniem stężenia resztkowych VLDL o działaniu aterogennym. Odzwierciedleniem tego jest zwiększone stężenie VLDL-C w surowicy. Stężenie VLDL-C można uznać za dodatkowy cel leczenia (głównym pozostaje stężenie LDL-C). VLDL-i LDL-C nazywa się łącznie cholesterolem nie-HDL, który stanowi cholesterol całkowity pomniejszony o HDL-C.

Granicznie duże stężenie triglicerydów – stężenie triglicerydów wynoszące 150-199 mg/dl często wskazuje na niewłaściwy styl życia i występuje podejrzenie zespołu metabolicznego. Gdy stężenie triglicerydów jest granicznie duże, stężenie LDL-C jest głównym celem leczenia i nie ma potrzeby, aby dodatkowym celem stało się stężenie cholesterolu nie-HDL. Przy takim stężeniu triglicerydów rzadko konieczne jest stosowanie leków swoiście zmniejszających stężenie resztkowych VLDL, chociaż statyny jednocześnie zmniejszają stężenie LDL-C i resztkowych VLDL. W takiej sytuacji nie powinno się więc modyfikować ogólnie przyjętego postępowania mającego na celu zmniejszenie stężenia LDL-C.

Jeśli konieczne jest leczenie farmakologiczne, to pierwszeństwo mają leki zmniejszające stężenie LDL-C. W razie współistnienia małego stężenia HDL-C alternatywę stanowi kwas nikotynowy, pod warunkiem że osiągnięto docelowe stężenie LDL-C. Kolejną opcją u osób z małym stężeniem HDL-C, niezwiększonym stężeniem LDL-C oraz granicznie dużym stężeniem triglicerydów jest zastosowanie fibratu. Duże stężenie triglicerydów –głównym celem leczenia jest obniżenie poziomu LDL-C, a celem dodatkowym jest obniżenie stężenia cholesterolu nie-HDL. Leczenie pierwszego wyboru polega na zmianach stylu życia. Istotne jest także ustalenie, czy pacjent nie przyjmuje leków mogących nasilać hipertriglicydemie, a jeśli tak to należy je zmienić. Spośród leków hipolipemizujących statyny najsukuteczniej zmniejszają stężenie cholesterolu nie-HDL. Zmniejszają one nie tylko stężenie LDL-C, ale także triglicerydów VLDL i VLDL-C.

U osób z bardzo dużym stężeniem triglicerydów zwykle trzeba zastosować leki zmniejszające ich stężenie (fibraty lub kwas nikotynowy), które są skuteczne i często mogą zapobiec ostremu zapaleniu trzustki. Kwasy tłuszczowe n-3 zmniejszają stężenie triglicerydów i mogą być przydatne jako leczenie uzupełniające. Skuteczny może być kwas nikotynowy, ale u osób ze zwiększonym stężeniem glukozy we krwi duże dawki tego leku ( $>2$  g/d) powinno się stosować ostrożnie, ponieważ może on nasilić hiperglikemię, a wówczas stężenie triglicerydów może wzrosnąć. U chorych ze skrajnie dużym stężeniem triglicerydów leczenie można uznać za skuteczne, jeśli uda się je zmniejszyć  $<500$  mg/dl; normalizacja stężenia w takich przypadkach często nie jest możliwa.

Niezmiernie rzadko się zdarza, że stężenie triglicerydów i chylomikronów jest skrajnie duże już od urodzenia. Takie osoby mają zwykle genetycznie uwarunkowany brak lipazy lipoproteinowej lub aktywatora tego enzymu - apo C-II. Są one obciążone dużym ryzykiem zapalenia trzustki przez całe życie. Leki zmniejszające stężenie triglicerydów w osoczu są u nich nieskuteczne. Leczenie polega na stosowaniu diety z bardzo małą zawartością tłuszczów; dietę można też wzbogacać w triglicerydy zawierające łańcuchy kwasów tłuszczowych o średniej długości, które po wchłonięciu nie tworzą chylomikronów.

[Źródło: AOTM-OT-431-20/2014]

## **Hipercholesterolemia**

Hipercholesterolemia pierwotna (ICD 10: E78.0 – czysta hipercholesterolemia) jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, objawiającym się podwyższonym stężeniem lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low - density lipoproteins, LDL) w osoczu krwi. Nieleczona hipercholesterolemia prowadzi do przedwczesnego występowania miażdżycy oraz incydentów sercowo-naczyniowych.

[Źródło: EASC 2015, Myśliwiec 2013]

### **Etiologia i patogeneza**

Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Najczęściej występuje wskutek mutacji w genie LDLR, która powoduje brak lub nieprawidłowe działanie receptorów na powierzchni hepatocytów odpowiedzialnych za rozpoznanie wątroby jako głównego miejsca katabolizmu LDL. Dotychczas zidentyfikowano 1700 mutacji genu LDLR na chromosomie 19, szacuje się, że 79% spośród nich objawia się w postaci hipercholesterolemii. Defekty w genie kodującym apolipoproteinę B (apoB) lub konwertazę białkową subtylizyna/keksyna typu 9 (PCSK9) są rzadsze, odpowiadają za odpowiednio około 5% oraz poniżej 1% przypadków wystąpienia rodzinnej hipercholesterolemii. Szacuje się, że między 5 a 30% przypadków hipercholesterolemii pierwotnej ma swoje źródło w mutacjach pojawiających się w niezidentyfikowanych dotychczas genach lub są skutkiem nieodkrytej mutacji poligenowej.

Ze względu na autosomalny dominujący sposób dziedziczenia wyróżnia się dwie postaci choroby: heterozygotyczną i homozygotyczną.

[Źródło: EASC 2015]

### **Obraz kliniczny**

Postać heterozygotyczna hipercholesterolemii często u dzieci i młodzieży przebiega bezobjawowo. U pacjentów obserwuje się średnie stężenie cholesterolu całkowitego 300 – 500 mg/dl, a u ich rodziców i bliskich krewnych rozpoznano hipercholesterolemię lub przedwcześnie wystąpiła choroba wieńcowa. W 2–3 dekadzie życia można zaobserwować żółtaki w ścięgnach piętowych, zwłaszcza w ścięgnach Achillesa i ścięgnach prostowników ręki oraz rąbek starczy rogówki. Mimo, że są one charakterystycznym objawem dla tej choroby, nie zawsze występują. Objawy kliniczne choroby wieńcowej występują na ogół w czwartej dekadzie życia.

W postaci homozygotycznej praktycznie w ogóle nie stwierdza się aktywności receptora dla LDL, a stężenie cholesterolu całkowitego zazwyczaj wzrasta do 700– 1200 mg/dl. Podwyższony poziom cholesterolu stwierdza się już u noworodków. Żółtaki w skórze mogą tworzyć się w ciągu kilku pierwszych miesięcy, a w ścięgnach przyjmują postać guzowatą. U dzieci i młodzieży występują objawy choroby wieńcowej, rozsianej miażdżycy tętnic obwodowych, stenozy aortalnej oraz choroby naczyniowo-mózgowej. Na prawidłowe rozpoznanie choroby mogą naprowadzić zmiany w skórze i ścięgnach oraz obciążający wywiad rodzinny w kierunku przedwczesnej choroby sercowo-naczyniowej. [Myśliwiec 2013]

### **Epidemiologia**

Hipercholesterolemia pierwotna jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych o podłożu genetycznym. Według aktualnych wytycznych EASC 2015 choroba ta dotyka 1: 200 – 1: 250 osób w populacji europejskiej, a około 20-25% chorych stanowią dzieci.

Starsze źródła podają, że rozpowszechnienie postaci heterozygotycznej wynosi 1:500 urodzeń, a postaci homozygotycznej 1: milion osób. W 2013 roku oszacowano liczbę chorych na hipercholesterolemię w Polsce na przynajmniej 80 tys.

[Źródła: EASC 2015, Watts 2021, Myśliwiec 2013].

### **Diagnostyka**

Kliniczne rozpoznanie hipercholesterolemii pierwotnej opiera się na:

- wywiadzie klinicznym w kierunku przedwczesnego wystąpienia miażdżycy naczyń wieńcowych, mózgowych lub obwodowych,
- wywiadzie rodzinnym w kierunku występowania objawów hipercholesterolemii, zwłaszcza wśród krewnych I stopnia, oraz u innych dzieci w rodzinie,
- laboratoryjnym oznaczeniu stężenia LDL-C,
- badaniu genetycznym w kierunku mutacji genu LDLR, APOB lub PCSK9. [EASC 2015, Myśliwiec 2013].

### **Leczenie**

Wczesne wdrożenie odpowiedniego postępowania ma szansę złagodzić objawy choroby i opóźnić jej skutki. Podstawę postępowania u dzieci stanowi tzw. zdrowa dla serca dieta niskotłuszczowa (wytyczne zalecają, aby mniej 30% dziennej porcji kalorii pochodziło od tłuszczu ogółem, poniżej 7% kalorii od tłuszczu nasyconych, oraz aby całkowite dzienne spożycie cholesterolu nie przekraczało 200 mg). Należy zadbać o podaż dzieciom produktów spożywczych bogatych w składniki odżywcze. Zaleca się spożywanie dużej ilości warzyw i owoców, produktów z pełnego przemiału pszenicy, odtłuszczonego nabiału, roślin strączkowych, ryb oraz chudego mięsa. Warto zachęcać dzieci do aktywności fizycznej. Istotne jest kontrolowanie stężenia LDL oraz monitorowanie dzieci pod kątem wystąpienia innych objawów choroby.

Wytyczne EASC 2015 zalecają wprowadzenie terapii farmakologicznej statynami u dzieci od około 8 roku życia. [EASC 2015]

### Rokowanie

Hipercholesterolemia pierwotna jest czynnikiem ryzyka przedwczesnej choroby wieńcowej. U pacjentów z nieleczoną postacią heterozygotyczną choroba niedokrwienna serca występuje około 20 lat wcześniej niż w populacji ogólnej, u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią choroba wieńcowa może pojawić się już w okresie dojrzewania. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób z rodzinną hipercholesterolemią między 20 a 39 r.ż. jest 100-krotnie większa niż w populacji ogólnej.

[Źródła: Watts 2021, EASC 2015, Myśliwiec 2013].

## 2.2.4. Abetalipoproteinemia

### Definicja

Abetalipoproteinemia (zespół Bassena-Kornzweiga, ABL) to rzadka choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, charakteryzująca się nieprawidłowym tworzeniem i sekrecją apolipoprotein zawierających apoproteiny B. W konsekwencji powoduje hipocholesterolemię i niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w przypadku braku podjęcia leczenia dochodzi do powikłań neurologicznych, okulistycznych i hepatologicznych.

[Źródło: Kwiedacz 2017]

### Etiologia i patogeneza

Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie w następstwie mutacji genu kodującego białko transportujące triglicerydy, MTP (ang. *microsomal triglyceride transfer protein*), które pośredniczy w składaniu i transporcie wewnątrzkomórkowym chylomikronu, LDL (lipoproteiny o małej gęstości, ang. *low density lipoproteins*) lub VLDL (lipoproteina bardzo małej gęstości, ang. *very low density lipoprotein*) w błonie śluzowej jelit i hepatocytach. Większość objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby wynika z poważnego niedoboru tłuszczów i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, zwłaszcza witaminy E.

[Źródło: NORD 2018, Junaid 2020]

### Rozpoznanie

Zazwyczaj diagnoza ABL stawiana jest w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia. Z powodu niespecyficzności niektórych objawów może przejściowo dochodzić do rozpoznania zespołu złego wchłaniania, np. choroby trzewnej. Chorobę rozpoznaje się na podstawie obecności akantocytów w rozmazie krwi obwodowej oraz braku apolipoprotein zawierających apoproteiny B (chylomikrony, VLDL, LDL). Do pewnego ustalenia rozpoznania choroby niezbędne jest przeprowadzenie badania genetycznego. Po rozpoznaniu choroby wskazane jest oznaczenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kontrolne badania okulistyczne, neurologiczne i hematologiczne.

[Źródło: Kwiedacz 2017]

### Obraz kliniczny

Osoby z abetalipoproteinemią mogą doświadczać wielu różnych objawów ze strony m.in. przewodu pokarmowego, układu nerwowego, oczu i układu krwionośnego.

U niemowląt dotkniętych chorobą często pojawiają się objawy ze strony przewodu pokarmowego, objawy te obejmują biegunkę tłuszczową, wymioty i wzdęcie brzucha. Często występują niedobory masy ciała i wzrostu u dzieci. Objawy te wynikają ze słabego wchłaniania tłuszczu z pożywienia oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takie jak witaminy A, E i K. Ponadto u pacjentów występuje brak lipoprotein zawierających

apoproteiny B (chylomikrony, VLDL, LDL) w osoczu krwi, co w konsekwencji prowadzi do bardzo niskiego poziomu trójglicerydów, cholesterolu i fosfolipidów.

U pacjentów w wieku od 2 do 20 lat występuje szereg powikłań neurologicznych, które charakteryzują się postępującym upośledzeniem zdolności koordynowania ruchów (ataksją). Dodatkowe objawy neurologiczne obejmują utratę głębokich odruchów ścięgnistych, trudności w mówieniu (dyszartria), drżenie, tiki ruchowe i osłabienie mięśni. Może wystąpić również opóźnienie rozwojowe lub niepełnosprawność intelektualna. U pacjentów tych występuje również barwnikowe zwyrodnienie siatkówki w okresie dojrzewania (z powodu niedoboru witaminy A), zmniejszone widzenie w nocy i w kolorze, a także może pojawić się ślepota.

Do początkowych objawów zaliczyć można tłuszczową biegunkę wywołaną zaburzeniem wchłaniania lipidów oraz niedobory masy ciała i wzrostu u dzieci, a także wymioty i dyskomfort w obrębie jamy brzusznej. Ze względu na niedobory kwasów tłuszczowych oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w przypadku braku postępowania terapeutycznego mogą także wystąpić inne objawy będące następstwem niedoborów witaminowych.

[Źródło: Junaid 2020]

### **Epidemiologia**

Dokładna częstość występowania abetalipoproteinemii jest nieznana, ale szacuje się, że dotyczy ona mniej niż 1 na 1 000 000 osób w populacji ogólnej. Choroba ta dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Nie są znane żadne preferencje rasowe ani etniczne. Abetalipoproteinemia występuje częściej w populacjach, w których często zawierane są małżeństwa pomiędzy osobami spokrewnionymi.

[Źródło: Junaid 2020]

### **Leczenie**

Leczenie ABL polega na restrykcyjnym przestrzeganiu diety niskotłuszczowej, całkowita zawartość tłuszczu w diecie nie powinna przekraczać 30% dobowego zapotrzebowania kalorycznego (preferowana wartość to 20%). Szczególnemu ograniczeniu powinny podlegać kwasy tłuszczowe o długich łańcuchach, natomiast wskazane jest zapewnienie adekwatnej podaży egzogennych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Konieczna jest także doustna suplementacja dużymi dawkami witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, tj. 100–300 IU/kg m.c./dobę witaminy E, 100–400 IU/kg m.c./dobę witaminy A, 800–1200 IU/dobę witaminy D oraz 5–35 mg witaminy K na tydzień. Rokowanie co do przeżycia jest pomyślnie tak długo, jak przestrzegane są obostrzenia dietetyczne oraz prawidłowo suplementowane witaminy. Pojawiają się jednak doniesienia o postępującej degeneracji siatkówki mimo zastosowania adekwatnej terapii.

[Źródło: Kwiendacz 2017]

### **Rokowanie**

Rokowanie pacjentów jest bardzo zróżnicowane. Wczesne wykrywanie, leczenie i suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może pomóc ograniczyć niektóre objawy neurologiczne i okulistyczne. Rokowanie pacjentów jest pomyślnie tak długo, jak przestrzegane są obostrzenia dietetyczne oraz stosowana jest prawidłowa suplementacja witamin. Leczenie ma charakter objawowy i podtrzymujący.

[Źródło: Kwiendacz 2017, NORD 2018]

## **2.2.5. Niedobór lipazy lipoproteinowej**

### **Definicja**

Niedobór lipazy lipoproteinowej jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której z powodu defektu genu lipazy lipoproteinowej brakuje enzymu odpowiedzialnego za rozkładanie tłuszczów.

[Źródło: NORD 2019]

### **Etiologia i patogeneza**

Istotą choroby jest wrodzony niedobór lipazy lipoproteinowej lub jej aktywatora – apoproteiny C-II. Niedobór lub brak aktywności tego enzymu uniemożliwia prawidłowy rozkład triacylogliceroli, co powoduje zwiększenie stężenia chylomikronów w osoczu krwi. Wzrasta stężenie triacylogliceroli w osoczu, osiągając niekiedy wartość ponad 2000 mg/dl. Zawartość cholesterolu jest prawidłowa lub nieznacznie podwyższona.

[Źródło: NORD 2019]

## Epidemiologia

Szacuje się, że niedobór lipazy lipoproteinowej występuje u około 1 na 250 000 osób w ogólnej populacji bez względu na rasę i płeć.

[Źródło: NORD 2019]

## Obraz kliniczny

Choroba ujawnia się zwykle już w dzieciństwie. Objawy obejmują podwyższony poziom krążącego chylomikronu, surowicę mleczną, żółtaczkę, zapalenie trzustki, powiększenie śledziony i/lub wątroby, nudności, żółtaki, lipemii siatkówki, hepatosplenomegalię, wymioty, epizodyczne bóle brzucha, hipercholesterolemię, a także objawy dodatkowe, w tym m.in. różne objawy neuropsychiatryczne, takie jak depresja, utrata pamięci i demencja.

[Źródło: NORD 2019]

## Leczenie

Leczenie ma na celu łagodzenie objawów oraz kontrolę poziomu triglicerydów we krwi poprzez stosowanie rygorystycznej niskotłuszczowej diety.

[Źródło: NORD 2019]

## Rokowanie

Odpowiednia terapia żywieniowa jest podstawą leczenia niedoboru lipazy lipoproteinowej. Powodzenie leczenia zależy od przestrzegania diety niskotłuszczowej przez chorego. Rokowanie pacjentów z niedoborem lipazy lipoproteinowej wydaje się być dobre, jeżeli stosowana jest dieta niskotłuszczowa, która prowadzi do obniżenia poziomu trójglicerydów w osoczu. Powiększona wątroba i śledziona zwykle wracają do normalnych rozmiarów w ciągu tygodnia od obniżenia poziomu trójglicerydów w osoczu, zmiany skórne znikają w ciągu kilku tygodni lub miesięcy. W przypadku niedoboru lipazy lipoproteinowej, nawet przy nawracających napadach ostrego zapalenia trzustki w wywiadzie, czynność trzustki spada powoli, więc nie jest związana z wysoką śmiertelnością.

[Źródło: Balasubramanian 2020]

## 2.3. Liczebność populacji

W toku prac nad raportem Agencja otrzymała opinię od Pani dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej. Ekspert w swojej opinii nie wskazała liczebności populacji dla wskazań: chłonnokot (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), argumentując, że wskazanie to jest poza dziedziną, którą reprezentuje, oraz zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), ponieważ nie dotyczy konkretnej wrodzonej wady metabolizmu, a jeśli bardziej zaburzeń lipidowych o nabytym charakterze to stosowanie preparatu Milupa Basic-F jest wówczas nieuzasadnione.

Liczebność populacji w Polsce we wskazaniach tj. zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, abetalipoproteinemia oraz deficyt lipazy lipoproteinowej ekspert określiła jako odpowiednio 2, 3 i 5 pacjentów.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 1. Oszacowania ekspertów dot. rocznej populacji pacjentów kwalifikujących się do terapii preparatem Milupa Basic F**

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<b>Dr. hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT - 2</li> <li>• abetalipoproteinemia - 3</li> <li>• deficyt lipazy lipoproteinowej - 5</li> </ul>	50-100%

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w ramach zlecenia (pismo znak: PLD.45341.1636.2020.1.AD) w 2019 r. produkt Milupa Basic F sprowadzono i zrefundowano dla 3 pacjentów ze wskazaniem chłonnokot (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), jednego z rozpoznaną abetalipoproteinemią oraz 1 z zaburzeniami

gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia). W 2019 r. nie sprowadzono i nie zrefundowano ocenianego preparatu dla żadnego pacjenta z rozpoznaniem deficytu lipazy lipoproteinowej, a także z rozpoznaniem zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT.

Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 7.1.



### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Technologia oceniana

##### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Milupa Basic F nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanym środku spożywczym specjalnego przeznaczenia medycznego na podstawie informacji dostępnej na stronie internetowej producenta. Dokładne informacje dotyczące składu preparatów znajduje się w załączniku 10.3 do raportu.

**Tabela 2. Informacje dotyczące ocenianych technologii Milupa Basic F**

Nazwa produktu	Informacje
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, bardzo niskotłuszczowy (<0,1 g / 100 ml), zawierający mieszankę białka mleka krowiego, węglowodanów, witamin, minerałów i pierwiastków. Każde 100 gramów Milupa Basic-F dostarcza 14,1 gramów białka. Proszek do sporządzania roztworu doustnego.
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Proszek – puszka 300 g
<b>Wskazania</b>	Do postępowania dietetycznego u niemowląt od urodzenia do ukończenia 1. roku życia oraz u starszych dzieci jako uzupełnienie diety.
<b>Dawkowanie</b>	Dobową dawkę preparatu Milupa Basic-F ustala lekarz lub dietetyk, uzależniona jest ona od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Dzienna porcja powinna być regularnie dostosowywana zgodnie z zaleceniami lekarza lub dietetyka. Do stosowania pod nadzorem lekarza. Produkt Milupa Basic-F nie należy stosować jako jedyne źródła pożywienia (należy uzupełniać odpowiednim źródłem tłuszczu (MCT, LCT) w zależności od stanu zdrowia i indywidualnej tolerancji. Dieta powinna zawierać odpowiednią ilość energii i niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, aby zaspokoić codzienne zapotrzebowanie. Produkt nie nadaje się do stosowania pozajelitowego.
<b>Przeciwwskazania</b>	-
<b>Mechanizm działania</b>	Nie wskazano
<b>Przygotowanie</b>	Należy używać wyłącznie dołączonej miarkę. Roztwór wzorcowy (14,4% m/v): 3 miarki (14,4 g) proszku i 90 ml wody. <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Umyj ręce i wyczyść powierzchnię do gotowania. Wysterylizuj butelkę i smoczek.</li> <li>2. Gotuj świeżą wodę przez 5 minut lub jeśli używasz czajnika elektrycznego, aż się wyłączy. Pozostaw do ostygnięcia przez co najmniej 30 minut, aż poczujesz ciepło na nadgarstku. Wlej zalecaną ilość wody do wysterylizowanej butelki do karmienia.</li> <li>3. Napełnij załączoną miarkę proszkiem, usuń nadmiar proszku czystym, suchym nożem. Nie wciskaj proszku do miarki.</li> <li>4. Dodaj przepisaną ilość proszku do wody. Zamknij butelkę nakrętką i wstrząśnij, aż proszek całkowicie się rozpuści. Sprawdź temperaturę po wewnętrznej stronie nadgarstka.</li> <li>5. Wszelkie resztki jedzenia w butelce należy wyrzucić po 1 godzinie. Nie podgrzewaj ponownie.</li> </ol> Mieszankę dla niemowląt należy zawsze przygotowywać bezpośrednio przed karmieniem. Nie należy podgrzewać dłużej niż 15 minut przed użyciem oraz używać do gotowania lub podgrzewania kuchenki mikrofalowej.

<https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/basic-diaeten/milupa-basic-f/>,

<https://www.nutricia.nl/Producten/Milupa/Milupa-basic-f#tab-properties> (data dostępu: 09.04.2021 r.)

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w 2019 r. Minister Zdrowia wydał zgodę na sprowadzenie dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego we wskazaniu chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiologicznych), abetalipoproteinemia oraz zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia).

Nadmienić należy, iż zgodnie z danymi MZ przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w 2019 r. dla pacjentów z zaburzeniem utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT sprowadzone zostały również takie produkty jak: MCT Oil, Monogen, MCT Peptide, natomiast dla pacjentów z chłonkotokiem (w tym stan po

zabiegach kardiochirurgicznych), zaburzeniami gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia) oraz deficytem lipazy lipoproteinowej sprowadzony został preparat MCT Oil.

Produkt Milupa Basic F w 2014 r. podlegał ocenie Agencji we wskazaniach: hipertriglicerydemia, hipoapolipoproteinemia, hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).

W 2014 r. Rada Przejrzystości w stanowisku nr 250/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. i Prezes Agencji w rekomendacji nr 200/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. uznali za zasadne wydawanie zgody na refundację produktu Milupa Basic F proszek à 600 g, we wskazaniach: hipertriglicerydemia, hipoapolipoproteinemia. Jednak we wskazaniach: hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej) stanowisko Rady oraz rekomendacja Prezesa były negatywne.

W uzasadnieniu decyzji wskazano, że *opierając się na opinii eksperta klinicznego, Rada Przejrzystości zwraca uwagę na fakt, że wnioskowana technologia jest niezbędna w leczeniu dietetycznym hipertriglicerydemii oraz hipoapolipoproteinemii w okresie niemowlęcym i dziecięcym, ze względu na brak innych możliwości ograniczenia podaży tłuszczu, przy jednoczesnym zachowaniu zbilansowania diety pod względem wartości odżywczej. Natomiast, zgodnie z opinią eksperta, nie ma uzasadnienia zastosowanie wnioskowanej technologii w hiperamonemii, chyba że towarzyszy jej inne schorzenie wymagające znacznego ograniczenia podaży tłuszczu. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipoapolipoproteinemii i chylotorax.* Prezes Agencji, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące wcześniejszej rekomendacji Agencji dotyczącej produktu Milupa Basic F.

**Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące produktu Milupa Basic F**

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 250/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r.</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g, we wskazaniach: hipertriglicerydemia i hipoapolipoproteinemia.</u></p> <p><u>Jednocześnie, Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> wydawanie zgody na refundację produktu leczniczego Basic F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g, we wskazaniach: hiperamonemia i chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).</u></p> <p><u>Uzasadnienie (główne argumenty decyzji):</u></p> <p><i>Produkt należy do grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i nie podlega obowiązkowi rejestracji. W związku z tym, producent nie ma obowiązku przeprowadzania rejestracyjnych badań klinicznych. Opierając się na opinii eksperta klinicznego, Rada Przejrzystości zwraca uwagę na fakt, że wnioskowana technologia jest niezbędna w leczeniu dietetycznym hipertriglicerydemii oraz hipoapolipoproteinemii w okresie niemowlęcym i dziecięcym, ze względu na brak innych możliwości ograniczenia podaży tłuszczu, przy jednoczesnym zachowaniu zbilansowania diety pod względem wartości odżywczej. Natomiast, zgodnie z opinią eksperta, nie ma uzasadnienia zastosowanie wnioskowanej technologii w hiperamonemii, chyba że towarzyszy jej inne schorzenie wymagające znacznego ograniczenia podaży tłuszczu. Odnaleziono rekomendacje kliniczne (UK 2013, UK 2012, Solis 2002) zalecają w terapii hipertriglicerydemii stosowanie diet o obniżonej podaży tłuszczów. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipoapolipoproteinemii i chylotorax.</i></p> <p><i>Wg danych podmiotu środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F refundowany jest ze środków publicznych w Austrii, Belgii, Czechach, Włoszech, Holandii, Słowenii i Turcji, jednakże nie wskazano szczegółowych wskazań refundacyjnych ani poziomu i zakresu refundacji. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Basic-F we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.</i></p>
<p><b>Rekomendacja nr 200/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. Prezesa AOTM</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> wydawanie zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g <u>we wskazaniach: hipertriglicerydemia i hipoapolipoproteinemia.</u></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta (import docelowy), środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Basic-F (dieta eliminacyjna) proszek à 600 g <u>we wskazaniach: hiperamonemia, chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej).</u></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p><i>Prezes Agencji, przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości. Ze względu na fakt, że produkt Basic-F należy do grupy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i nie podlega obowiązkowi rejestracji, producent nie ma obowiązku przeprowadzania rejestracyjnych badań klinicznych. W opinii eksperta klinicznego wnioskowana technologia jest niezbędna w leczeniu dietetycznym hipertriglicerydemii oraz hipoapolipoproteinemii w okresie niemowlęcym i dziecięcym, ze względu na brak innych możliwości</i></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p><i>ograniczenia podaży tłuszczu, przy jednoczesnym zachowaniu zbilansowania diety pod względem wartości odżywczej. Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają w terapii hipertriglicydemii stosowanie diet o obniżonej podaży tłuszczów. Zdaniem eksperta, nie ma uzasadnienia stosowanie wnioskowanej technologii w hiperamonemii, chyba, że towarzyszy jej inne schorzenie wymagające znacznego ograniczenia podaży tłuszczu. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu hipopoproteinemii i chylotorax. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych preparatu Basic-F w żadnym z wnioskowanych wskazań.</i></p>

### 3.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia, zgodnie z pismem PLD.45341.1636.2020.1.AD, dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu Milupa Basic F, proszek, puszka á 300 g, we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia) oraz deficyt lipazy lipoproteinowej.

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wytycznych klinicznych, oraz opinii eksperta klinicznego.

Aktualnie brak jest refundowanych środków spożywczych o składzie zbliżonym do ocenianej interwencji, tj. produktów beztłuszczowych/bardzo niskotłuszczowych. Ze środków publicznych finansowane są obecnie dwa produkty wzbogacone w MCT: Humana MCT i Bebilon Pepti MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergii pokarmowe i biegunki przewlekłe. Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować wskazania deficyt CACT, abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia) oraz deficyt lipazy lipoproteinowej. Niemniej należy zaznaczyć, iż skład powyższych mieszanek znacznie różni się od składu produktu Milupa Basic F, przede wszystkim zawartością średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Tym samym mieszanki Humana MCT i Bebilon Pepti MCT nie stanowią odpowiednich komparatorów dla analizowanej interwencji.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, we wszystkich ocenianych wskazaniach standardem leczenia jest przede wszystkim ścisłe przestrzeganie diety niskotłuszczowej. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z opcjonalną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu.

Według opinii eksperta Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Pani dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, we wskazaniach deficytu CACT, deficytu lipazy lipoproteinowej oraz abetalipoproteinemii aktualnie stosowane jest leczenie dietetyczne w oparciu o produkty niezawierające tłuszczu oraz preparaty z MCT. W opinii ekspertki „*stosowane leczenie dietetyczne indywidualnie dopasowane, obejmuje ograniczenie w różnym stopniu podaży tłuszczów i/lub udziału kwasów tłuszczowych LCT, MCT, nasyconych lub nienasyconych. Realizacja zaleceń dietetycznych w oparciu o produkty dozwolone i zbilansowanie diety jest często trudne ze względu na ryzyko niedoborów różnych składników odżywczych.*”

Dr hab. n. med. Sykut-Cegielska dodała również, że „*w sytuacji nieprawidłowo stosowanej ocenianej technologii, bez kontroli diety, istnieje ryzyko deficytów pokarmowych w zakresie niezbędnego udziału tłuszczów np. PUFA, DHA itp. Dieta z użyciem preparatu Milupa Basic-F wymaga, zwłaszcza przy długookresowym stosowaniu, uzupełnienia w kwasy tłuszczowe LCT i/lub MCT w ilościach dostosowanych do indywidualnego stanu metabolicznego i tolerancji tłuszczu.*”

Zgodnie z informacjami przekazami w zleceniu MZ, we wskazaniu deficyt CACT w ramach importu docelowego sprowadzane są mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych wzbogacone w MCT tj. Monogen, MCT Peptide oraz produkt MCT Oil. We wskazaniach chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia) oraz deficyt lipazy lipoproteinowej sprowadzany jest jedynie produkt MCT Oil. Natomiast brak jest innych produktów sprowadzanych we wskazaniu abetalipoproteinemia.

Ze względu fakt, iż olej MCT stosowany jest uzupełniająco do diety niskotłuszczowej, w tym również w terapii z zastosowaniem produktu Milupa Basic F nie został on uznany za komparator dla ocenianej interwencji. Natomiast produkty Monogen i MCT Peptide stanowią mieszanki złożone różniące się składem od produktu Milupa Basic F, głównie zawartością kwasów tłuszczowych MCT, więc mogą nie stanowić odpowiednich komparatorów. Podsumowując, brak jest innych mieszanek beztłuszczowych/bardzo niskotłuszczowych

o składzie zbliżonym do produktu Milupa Basic F dostępnych w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywą dla ocenianej terapią będzie brak stosowania leczenia opartego o preparaty bardzo niskotłuszczowe.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem Agencja zwróciła się o opinię do 3 ekspertów, opinię otrzymano od jednego eksperta - Dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Odpowiedzi eksperta przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanej technologii**

Ekspert	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej</p>	Brak	<p><i>Preparat Milupa Basic-F nie zawiera tłuszczu, natomiast zawiera pozostałe niezbędne składniki odżywcze. Włączenie tego preparatu do diety we wskazaniach podanych na początku formularza umożliwia opracowanie planu diety według potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem jego wieku i stanu klinicznego.</i></p>	<p><i>W sytuacji nieprawidłowo stosowanej ocenianej technologii, bez kontroli diety, istnieje ryzyko deficytów pokarmowych w zakresie niezbędnego udziału tłuszczów np. PUFA, DHA itp. Dieta z użyciem preparatu Milupa Basic-F wymaga, zwłaszcza przy długookresowym stosowaniu uzupełnienia w kwasy tłuszczowe LCT i/lub MCT w ilościach dostosowanych do indywidualnego stanu metabolicznego i tolerancji tłuszczu.</i></p>

Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska w swojej opinii zaznaczyła, iż *nie zamieściła w niej odpowiedzi dla wskazań: chłonek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), ponieważ jest poza dziedziną, którą reprezentuje, oraz zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), ponieważ nie dotyczy konkretnej wrodzonej wady metabolizmu, a jeśli bardziej zaburzeń lipidowych o nabytym charakterze to stosowanie preparatu Milupa Basic-F jest wówczas nieuzasadnione.*

Dodatkowo wskazała, że *we wszystkich wymienionych wskazaniach stosowane leczenie dietetyczne indywidualnie dopasowane, obejmuje ograniczenie w różnym stopniu podaży tłuszczów i/lub udziału kwasów tłuszczowych LCT, MCT, nasyconych lub nienasyconych. Realizacja zaleceń dietetycznych w oparciu o produkty dozwolone i zbilansowanie diety jest często trudne ze względu na ryzyko niedoborów różnych składników odżywczych. Preparat Milupa Basic-F nie zawiera tłuszczu, natomiast zawiera pozostałe niezbędne składniki odżywcze. Włączenie tego preparatu do diety we wskazaniach podanych na początku formularza umożliwia opracowanie planu diety według potrzeb pacjenta, z uwzględnieniem jego wieku i stanu klinicznego.*

## 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

### 5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazę informacji naukowej Medline,
- National Institute for Health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- strony towarzystw naukowych:
  - polskie:
    - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu,
    - Polskie Towarzystwo Kardiologiczne,
  - ogólnoeuropejskie:
    - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,
    - European Society of Cardiology (ESC),
    - European Atherosclerosis Society (EAS),
- European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Disease.

Do wyszukiwania użyto również wyszukiwarki google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.04.2021 r. dla wskazań: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej. Opisano łącznie 10 publikacji dotyczących ww. rozpoznań. Większość odnalezionych rekomendacji za główny cel strategii leczenia stawia redukcję stężenia cholesterolu LDL-C poprzez farmakoterapię (lekiem pierwszego wyboru są przeważnie statyny) oraz dietę niskotłuszczową.

Leczenie niedoboru CACT (wg wytycznych brytyjskich BIMDG 2020 oraz japońskich Yamada 2018) obejmuje zwykle dietę niskotłuszczową, częste dostarczanie posiłków oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. Wg japońskich ekspertów zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami (ACR 2016, ADA 2010, Romanowicz 2018) opcjami terapeutycznymi w leczeniu zachowawczym chłonkotoku są: drenaż opłucnowy oraz całkowite żywienie pozajelitowe, dieta ubogotłuszczowa i somatostatyna lub jej analogi. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Nie odnaleziono dokumentów wytycznych klinicznych dotyczących leczenia abetalipoproteinemii. Biorąc pod uwagę fakt, iż abetalipoproteinemia stanowi rzadką chorobę genetyczną przedstawiono zalecenia opublikowane w ramach publikacji eksperckich (Burnett 2018, Lee 2014). Odnalezione opracowania wskazują, iż obecnym standardem leczenia jest ścisłe przestrzeganie specjalistycznej diety i doustna suplementacja witaminami. Zalecane jest zastosowanie diety niskotłuszczowej, doustnej suplementacji niezbędnymi kwasami tłuszczowymi oraz suplementacji witaminami A, D, E i K (Burnett 2018). Wg autorów publikacji Lee 2014 całkowite spożycie tłuszczu powinno być ograniczone do mniej niż 30% całkowitego spożycia kalorii, a najlepiej do 20%. W szczególności odradza się spożywanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Natomiast u niemowląt spożycie średniołańcuchowych trójglicerydów może pomóc w szybszym korygowaniu niedożywienia.

Według odnalezionych rekomendacji dotyczących hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii (PTK 2018 i ESC/EAS 2019), leczenie obejmuje przede wszystkim zdrowy tryb życia wspomagany dietą oraz stosowanie statyn. U dzieci zdrowa dieta powinna być wdrożona we wczesnym okresie życia, a leczenie statynami na ogół się odwleka, aż dziecko osiągnie wiek 6-10 lat. Do zmniejszenia stężenia LDL-C najbardziej przydatne jest zmniejszenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych i izomerów trans nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz włączenie do diety produktów funkcjonalnych wzbogaconych w sterole roślinne. Korzystne również jest zwiększenie spożycia błonnika i ograniczanie spożycia cholesterolu pokarmowego. W zaleceniach opracowanych Forum Ekspertów Lipidowych (SFEL 2013) wskazuje się, że w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii niskotłuszczowa dieta może być bezpiecznie włączona u dzieci już od 7. miesiąca życia, jeśli jest prowadzona pod kontrolą lekarską.

W przypadku niedoboru lipazy lipoproteinowej stosuje się podobne zalecenia jak w przypadku leczenia hipertriglicerydemii. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT</b>	
<b>BIMDG 2020</b> <b>(Wielka Brytania)</b>	<p>Wytyczne leczenie noworodków z rodzinną historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (w tym również niedoboru CACT).</p> <p>Leczenie zwykle obejmuje dietę niskotłuszczową, częste karmienie i dostarczanie dużej ilości glukozy podczas ostrej choroby, doustnie lub dożylnie. Triglicerydy o średniej długości łańcucha (MCT) są korzystne w przypadku niedoborów LCHAD i VLCAD, ale są ściśle przeciwwskazane w przypadku MCAD i ciężkich postaci niedoboru MAD.</p> <p>Karmienie piersią jest przeciwwskazane w przypadku niedoborów białka trójfunkcyjnego, m.in. CACT. Tłuszcze długołańcuchowe powinny być ograniczone. Zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w którym większość długołańcuchowych tłuszczów zastąpiono MCT (np. Monogen lub Lipistart).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<b>Yamada 2018</b> <b>(Japonia)</b>	<p>Unikanie przedłużającego się głodzenia, ograniczenie kwasów tłuszczowych LC i suplementacja MCT są ogólnie zalecane jako strategie dietetyczne.</p> <p>Dopuszczalne maksymalne okresy postu zgodnie z japońskimi wytycznymi są modyfikowane w oparciu o zalecenia europejskie. Okres powinien być skrócony w przypadku choroby lub u pacjentów z ciężkimi objawami. Jednak ograniczenie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i suplementacja MCT są niepotrzebne u pacjentów z bezobjawowym niedoborem VLCAD.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<b>Chłonnokotok</b>	
<b>Romanowicz 2018</b> <b>(Polska)</b>	<p>Istnieją dwa zasadnicze sposoby leczenia chłonnokotoku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie zachowawcze — drenaż opłucnowy oraz całkowite żywienie pozajelitowe, dieta ubogotłuszczowa i somatostatyna lub jej analogi,</li> <li>• leczenie operacyjne — leczenie chirurgiczne.</li> </ul> <p>Stosunkowo często stosuje się kombinację tych metod, ponieważ leczenie zachowawcze może być wstępem do leczenia operacyjnego, albo kontynuacją po leczeniu operacyjnym. W okresie zdrowienia konieczne jest całkowite żywienie pozajelitowe, które zmniejsza produkcję chłonki, lub stosowanie doustnej diety ubogotłuszczowej z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.</p> <p>Istotny element leczenia chłonnokotoku stanowi modyfikacja leczenia żywieniowego. U dzieci wydolnych krążeniowo i oddechowo, które mogą być żywione enteralnie, należy włączyć do żywienia mieszanki niskotłuszczowe zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (tzw. mieszanki MCT), które nie są transportowane z chłonką. Taka dieta w znacznym stopniu ogranicza ilość produkowanej chłonki przyspieszając ustąpienie wycieku.</p> <p>U dzieci wymagających respiratoroterapii, u których konieczne jest intensywne wyrównywanie strat związanych z dużym wyciekaniem chłonki, oraz u tych pacjentów, u których żywienie mieszankami zawierającymi średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe nie przyniosło pożądanego rezultatu, należy jak najszybciej wdrożyć żywienie pozajelitowe. Należy jednak przestrzegać, aby do sporządzania roztworu żywienia pozajelitowego zastosować emulsje tłuszczowe, których składowe nie są transportowane układem chłonnym.</p> <p>W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o farmakologicznym leczeniu chłonnokotoku stosując somatostatynę lub jej syntetyczny analog — oktreatyd. Leki te wpływają na zmniejszenie przepływu chłonki i można je bezpiecznie stosować nawet u noworodków. Niestety, nie zawsze uzyskuje się zamierzony efekt terapeutyczny.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<b>ACR 2016</b> <b>(USA)</b>	<p>Dokument dotyczy planowania leczenia chłonnokotoku (American College of Radiology)</p> <p>Środki zachowawcze obejmują leczenie przyczyn chłonnokotoku i modyfikacje dietetyczne, takie jak całkowite żywienie pozajelitowe lub dieta beztłuszczowa, w celu zmniejszenia produkcji chłonki, a w konsekwencji zmniejszenie przepływu przez przewód piersiowy.</p> <p>Leczenie inwazyjne obejmuje chirurgiczne podwiązanie przewodu piersiowego, pleurodezę i embolizację przewodu piersiowego. Rzadziej wykonywane są drenaże tunelowe lub opłucnowe, chociaż nie zaleca się długotrwałego drenażu ze względu na zwiększone ryzyko powikłań.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AGE 2010 (USA)	<p>Dokument dotyczy interwencji żywieniowych u dzieci ze specjalnymi potrzebami opieki zdrowotnej.</p> <p>Leczenie żywieniowe chłonnokotoku obejmuje stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu.</p> <p>Niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów zawierających duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<b>Abetalipoproteinemia</b>	
Burnett 2018 (międzynarodowi eksperci)	<p>Leczenie zalecane w celu złagodzenia objawów i zapobiegania powikłaniom abetalipoproteinemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiednie spożycie kalorii, aby złagodzić niedobór wzrostu;</li> <li>• dieta niskotłuszczowa (10% -20% wszystkich kalorii z tłuszczu);</li> <li>• doustna suplementacja niezbędnymi kwasami tłuszczowymi (do 1 łyżeczki dziennie olejów bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, zgodnie z tolerancją);</li> <li>• suplementacja witaminą A (100-400 IU / kg / dzień), witaminą D (800-1200 IU / dzień), witaminą E (100-300 IU / kg / dzień) i witaminą K (5-35 mg / tydzień);</li> <li>• łagodna niedokrwistość rzadko wymaga leczenia, chociaż czasami można rozważyć terapię witaminą B12 lub żelazem.</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
Lee 2014 (Kanada)	<p>Obecnym standardem leczenia jest ściśle przestrzeganie specjalistycznej diety i suplementacja witaminami.</p> <p>Całkowite spożycie tłuszczu powinno być ograniczone do mniej niż 30% całkowitego spożycia kalorii, a najlepiej do 20%. W szczególności odradza się spożywanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.</p> <p>U niemowląt spożycie średniołańcuchowych trójglicerydów może pomóc w szybszym korygowaniu niedożywienia; jednak dotychczas pacjenci byli skutecznie leczeni również bez takiego dostosowania diety, co sugeruje, że ten krok nie jest niezbędny w leczeniu.</p> <p>Aby zapewnić odpowiednią podaż niezbędnych kwasów tłuszczowych, pacjentom można zalecić spożycie 1–2 łyżeczek olejów bogatych w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, takich jak oliwa z oliwek lub olej sojowy. Suplementacja witamin ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania, a nawet odwracania wielu powikłań. W szczególności witaminy E i A są niezbędne do opóźnienia lub zapobiegania postępowi objawów neurologicznych i powinny być podawane w wysokich dawkach (100-300 mg/kg/dzień). Niedobór witaminy D nie jest obserwowany u pacjentów jednak jej suplementacja jest również rekomendowana, podobnie jak witaminy K. Należy pamiętać, że suplementację witamin należy podawać doustnie. Istnieje obawa, że dożylnie podawanie składników odżywczych i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może prowadzić do powikłań ze strony wątroby, takich jak zwłóknienie.</p> <p><i>Konflikt interesów: zadeklarowano brak konfliktu interesów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: Canadian Institutes of Health Research, the Heart and Stroke Foundation of Ontario, theMach-Gaensslen Foundation of Canada</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<b>Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)</b>	
PTK 2018 (Polska)	<p>Podstawowymi lekami wykorzystywanymi w terapii hipercholesterolemii są statyny. Stanowią ponad 90% wszystkich leków hipolipemizujących przepisywanych w Polsce, a ich zastosowanie z roku na rok wzrasta. Pozostałe filary farmakoterapii, poza statynami, stanowią ezetimib, inhibitory PCSK9 i afereza.</p> <p>Inną równie ważną metodą pozwalającą na obniżenie stężenia LDL-C jest zmiana sposobu odżywiania się.</p> <p>W dużej mierze dieta ma znacznie w zapobieganiu oraz leczeniu łagodnej i umiarkowanej hipercholesterolemii w ramach prewencji pierwotnej, a także dyslipidemii aterogennej, zwłaszcza poprzez swój wpływ na stężenie triglicerydów, małych gęstych LDL i obniżone stężenie HDL-C, które są związane z otyłością i insulinoopornością.</p> <p>Zasadnicze cechy podejścia dietetycznego obejmują: zmniejszenie całkowitego spożycia tłuszczu do poziomu pokrywającego 25–35% dziennego zapotrzebowania energetycznego, zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych do 7% tego zapotrzebowania oraz zmniejszenie spożycia cholesterolu do poniżej 200 mg/dobę. Zwłaszcza nasycone kwasy tłuszczowe są czynnikiem dietetycznym o najsilniejszym wpływie na stężenie LDL-C.</p> <p>W leczeniu dietetycznym hipertriglicerydemii należy ograniczać spożycie węglowodanów, zwłaszcza prostych, oraz zalecić zmniejszenie masy ciała u osób otyłych. W ciężkiej hipertriglicerydemii, ze względu na obecność chylomikronów, trzeba istotnie ograniczyć spożycie tłuszczu każdego rodzaju.</p> <p>Ważnym uzupełnieniem leczenia żywieniowego oraz modyfikacji stylu życia związanej ze zwiększeniem wysiłku fizycznego może być zastosowanie żywności funkcjonalnej, która może powodować zmniejszenie stężenia LDL-C nawet o 10% (margaryny z fitosterolami i fitostanolami). Ponadto od pewnego czasu na rynku dostępne są nowe preparaty oparte na substancjach pochodzenia roślinnego, które charakteryzują się działaniami hipolipemizującymi popartymi dowodami z zakresu medycyny opartej na dowodach naukowych (EBM). Należą do nich preparaty zawierające monakolinę (naturalną lowastatynę), czyli pochodną czerwonego sfermentowanego ryżu chińskiego,</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dzięki którym można uzyskać redukcję stężenia LDL-C o 20%, a także preparaty na bazie bergamoty, odmiany pomarańczy pochodzącej z Kalabrii, które korzystnie wpływają na profil lipidowy i gospodarkę węglowodanową.</p> <p><i>Konflikt interesów: zadeklarowano</i>  <i>Źródło finansowania: brak informacji</i>  <i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>SFEL 2013</b>  Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych (Polska)</p>	<p>Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych</p> <p><u>Leczenie dietetyczne</u></p> <p>„W zaleceniach ekspertów raportu Programu Edukacji Cholesterolowej u Dzieci (NCEP, National Education Cholesterol Program – Expert Panel on Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents) zakwestionowano konieczność 6–12-miesięcznego okresu stosowania diety niskocholesterolowej przed rozpoczęciem farmakoterapii u dzieci z rozpoznaną FH. Eksperti podkreślili jednak istotną rolę leczenia dietetycznego jako terapii wspomagającej u każdego dziecka z dyslipidemią. Panel pediatryczny NCEP rekomenduje stosowanie diety leczniczej u pacjentów powyżej 2. rż., niemniej dane z badania the Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project) i DISC (Dietary Intervention Study In Children (STRIP) wskazują, że niskotłuszczowa dieta może być bezpiecznie włączona u dzieci już od 7. miesiąca życia, jeśli jest prowadzona pod kontrolą lekarską.”</p>
<p><b>ESC/EAS 2019</b>  (Europa)</p>	<p>U pacjentów z hipercholesterolemią leczenie obniżające poziom cholesterolu należy rozpocząć jak najszybciej po postawieniu diagnozy. Terapię należy rozpocząć od leczenia statynami o dużym nasileniu, w większości przypadków w skojarzeniu z ezetymibem. Inhibitory PCSK9 są zalecane u pacjentów z hipercholesterolemią o bardzo wysokim ryzyku, jeśli cel leczenia nie został osiągnięty przy zastosowaniu maksymalnych tolerowanych dawek statyn w skojarzeniu z ezetymibem. Inhibitory PCSK9 są również zalecane u pacjentów z hipercholesterolemią, którzy nie tolerują statyn.</p> <p>W przypadku pacjentów z hipertryglicydemią lekami I wyboru są statyny [Ib]. U pacjentów wysokiego ryzyka zalecane jest też połączenie statyn z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 [IIa] lub fenofibratem czy bezafibratem [IIb].</p> <p>Leczenie dzieci z hipercholesterolemią i hipertryglicydemią obejmuje zdrowy tryb życia i leczenie statynami. Zdrowa dieta powinna być wdrożona we wczesnym okresie życia, a leczenie statynami należy rozważyć w wieku 6-10 lat. Podawanie statyn należy rozpocząć od małych dawek, które można stopniowo zwiększać. Celem powinno być osiągnięcie poziomu LDL-C &lt;3.5 mmol/L (&lt;135 mg/dL) w 10 roku życia.</p> <p>Zalecane postępowanie dietetyczne w celu obniżenia cholesterolu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unikanie nienasyconych kwasów tłuszczowych (typu trans) [A];</li> <li>• zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych [A];</li> <li>• zwiększenie ilości błonnika pokarmowego [A];</li> <li>• spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami [A];</li> <li>• stosowanie ekstraktu z czerwonych drożdży ryżowych [A];</li> <li>• zmniejszenie nadmiernej masy ciała [A];</li> <li>• zredukowanie cholesterolu w diecie oraz zwiększenie aktywności fizycznej [B].</li> </ul> <p>Zalecane postępowanie dietetyczne w celu obniżenia trójglicerydów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmniejszenie nadmiernej masy ciała [A];</li> <li>• zmniejszenie spożycia alkoholu [A];</li> <li>• zwiększenie aktywności fizycznej [A];</li> <li>• zmniejszenie ilości węglowodanów w diecie [A];</li> <li>• stosowanie suplementów wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 [A];</li> <li>• zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów [B];</li> <li>• zastąpienie tłuszczów nasyconych tłuszczami jedno- lub wielonienasyconymi [B].</li> </ul> <p><i>Konflikt interesów: zadeklarowano</i>  <i>Źródło finansowania: European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Association</i>  <i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>I - Dowody i / lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest skuteczna</i>  <i>IIa - Sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat skuteczności danego leczenia lub procedury - waga dowodów / opinii przemawia za skutecznością</i>  <i>IIb - Sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat skuteczności danego leczenia lub procedury - przydatność / skuteczność nie jest dobrze potwierdzona dowodami / opiniami</i>  <i>III - Dowody lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura nie są przydatne / skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe.</i></p> <p><i>Poziom dowodów:</i></p> <p><i>A - Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz.</i>  <i>B - Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i>  <i>C - Konsensus opinii ekspertów i / lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Deficyt lipazy lipoproteinowej</b>	
PTK 2011 (Polska)	<p>W ramach opisanego przez polskich ekspertów klinicznych, podsumowania wytycznych ESC/EAS 2011 dotyczących postępowania w dyslipidemiach odnaleziono informacje, iż deficyt lipazy lipoproteinowej to „głęboki defekt katabolizmu chylomikronów i VLDL, który prowadzi do chylomikronemii i stężenia TG &gt;15 mmol/l (ok. 1330 mg/dl). Występuje u osób homozygotycznych lub heterozygotycznych pod względem mutacji genu kodującego lipazę lipoproteinową (LPL). Rodzinny niedobór LPL jest rzadką przyczyną ciężkiej hipertriglicydemii, która może spowodować poważne powikłania ze strony trzustki.”</p> <p>W związku z powyższym zalecenia dotyczące leczenia hipertriglicydemii mają zastosowanie również w przypadku deficytu lipazy lipoproteinowej.</p>

Skróty: CACT – translokaza karnitynoacylokarnitynowa, LCHAD – dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, LCT – długołańcuchowe triglicerydy, MCT – średniołańcuchowe triglicerydy, VLCAD – dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu

## 5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Milupa Basic F we wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), deficyt lipazy lipoproteinowej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.04.2021 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Milupa Basic F. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 6.04.2021 r. Przegląd dla wskazania hipertriglicerydemia ograniczono od daty odcięcia lipca 2014 r. tj. dnia, do którego dokonano przeszukania baz medycznych w ramach prac nad raportem dotyczącym produktu Basic-F (dieta eliminacyjna) w ramach opracowania AOTM-OT-431-20/2014.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisaną w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawnego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków, w przypadku wątpliwości dotyczących możliwości włączenia badania niepewność rozstrzygał trzeci analityk.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT</li> <li>• chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)</li> <li>• abetalipoproteinemia</li> <li>• zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)</li> <li>• deficyt lipazy lipoproteinowej</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
<b>Interwencja</b>	Milupa Basic F W przypadku braku odnalezienia informacji dotyczących ww. produktu zdecydowano o włączeniu badań, w których stosowano mieszanki beztłuszczowe lub niskotłuszczowe. Z względu na fakt, iż mieszanki bez/niskotłuszczowe stosuje wraz preparatami uzupełniającymi MCT, przedstawiono również wyniki dla mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT.	Inne technologie medyczne niż wymienione w kryteriach włączenia.
<b>Komparatory</b>	Nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością i/lub bezpieczeństwem postępowania dietetycznego. W przypadku braku badań oceniających skuteczność samej terapii żywieniowej dodatkowo uwzględniono możliwość włączenia do analizy badań, w których oceniana była skuteczność terapii złożonych.	Punkty końcowe farmakodynamiki i farmakokinetyki
<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 zdecydowano o możliwości włączenia badań z niższych poziomów dowodów naukowych.	Przeglądy niesystematyczne.
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim	-

## 6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz prospektywnych lub retrospektywnych badań klinicznych dotyczących bezpośrednio oceny skuteczności produktu Milupa Basic F.

Zidentyfikowano natomiast dwa opisy przypadków (Uslu 2010, Kose 2018), w których podano informację o zastosowaniu produktu Milupa Basic F odpowiednio u pacjenta z abetalipoproteinemią oraz u pacjenta z deficytem lipazy lipoproteinowej.

Z względu na fakt, iż mieszanki bez/niskotłuszczowe stosuje wraz preparatami uzupełniającymi MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, ang. *medium-chain triglyceride*), dodatkowo przedstawiono również wyniki dla mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT oraz mieszanek niskotłuszczowych stosowanych wraz z suplementacją MCT. Odnalezione publikacje dotyczyły przede wszystkim preparatów Monogen (Nutricia), Liquigen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson Nutrition), Lipistart (Nestle), będące formułami wzbogaconymi w tłuszcze MCT, różniącymi się jednak składem od preparatu Milupa Basic F. W części zidentyfikowanych doniesień nie podano szczegółowych informacji z zakresie nazw i składów mieszanek wykorzystanych w terapii.

Ogółem do przedmiotowej analizy włączono łącznie 3 badania kliniczne tj. badanie MacDonald 2018 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktów: Lipistart i Monogen, u dzieci z potwierdzoną diagnozą zaburzeń  $\beta$ -oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym 2 pacjentów z deficytem CACT oraz badania Izzard 2007 i Cornack 2004 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu Monogen, u pacjentów z chłonnokotkiem.

Dodatkowo przedstawiono również 21 opisów studium lub serii przypadków:

- zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, 2 publikacje tj.:
  - Al-Hertani 2010 – opis przypadku, interwencja: formułą niskotłuszczowa z suplementacją olejem MCT i karnityny;
  - Yavas 2017 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: mieszanka niskotłuszczowa, bogata w węglowodany i MCT;
- chłonnokotok, 6 publikacji tj.:
  - Sykes 2012 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Portagen, a następnie produktu Monogen;
  - Harman 2017 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen, dodatkowo oktreotydy i prednizolon;
  - Brown 2018 – opis serii przypadków (n=4) (abstrakt konferencyjny), interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem preparatu Monogen (n=2), Lipistart (n=1), inne terapie: oktreotydy (n=3), drenaż klatki piersiowej (n=4), całkowite żywienie pozajelitowe (n=2);
  - Sivayoganathan 2013 - opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: drenaż klatki piersiowej, dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen oraz podanie oktreotydy;
  - Khan 2011 - opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen oraz drenaż międzyżebrowy;
- abetalipoproteinemia, 5 publikacji tj.:
  - Yilmaz 2016 - opis przypadku, interwencja: mieszanka niskotłuszczowa (do 25% całkowitej liczby kalorii z pożywienia), suplementacja tłuszczu MCT oraz wysokich dawek witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;
  - Petterson 2014 - opis przypadku, interwencja: mieszanka niskotłuszczowa z suplementacją tłuszczu MCT i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz famotydyna;
  - Muller 1997 – opis serii przypadków (n=8), interwencja: dieta niskotłuszczowa z suplementacją witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, 3 pacjentów otrzymało również suplementację tłuszczów MCT, 2 pacjentów otrzymywało dodatkowo olej kukurydziany;
  - Illingworth 1980 – opis 2 przypadków w tym jednego pacjent pediatrycznego, interwencja: mieszanka niskotłuszczowa z jednoczesną suplementacją MCT oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach;

- Partin 1974 – opis przypadku, interwencja: produkt Portagen (dieta niskotłuszczowa zawierająca tłuszcze MCT)
- zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia), 4 publikacje tj.:
  - Kuthiroy 2020 - jednoosrodkowe badanie retrospektywne (n=15), interwencja: mieszanka niskotłuszczowa (1% tłuszczu), ograniczenie karmienia piersią do 3-4 podań w ciągu, dodatkowo suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz tłuszczy MCT;
  - Yin 2016 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen (zawierającego 80% kwasów tłuszczowych MCT);
  - Bordugo 2014 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem produktu Monogen (zawierającego 80% kwasów tłuszczowych MCT), niejasna informacja o zaprzestaniu karmienia piersią;
  - Arrigo 2011 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: mieszanka niskotłuszczowa wzbogacona MCT oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach
- deficyt lipazy lipoproteinowej, 5 publikacji:
  - Feoli-Fonseca 1998 – badanie retrospektywne (n=16), interwencja: dietę opartą na specjalnej zmodyfikowanej formule, aby poziom energii z tłuszczu wynosił 5-7%, stosowano produkt Vivonex T.E.N., następnie produkt Portagen lub Lipisorb. Niektórzy pacjenci stosowali również olej MCT (Mead Johnson, Bristol-Myers). W razie potrzeby pacjenci przyjmowali, także witaminy, wapń i żelazo;
  - Kose 2018 - opis 2 pacjentów, interwencja: pacjent 1: ścisła dieta niskotłuszczowa (<15% całkowitej liczby kalorii) z zastosowaniem preparatu Pepti Junior, bogatym w tłuszcze MCT i suplementacja tłuszczów omega-3. Przerwano karmienie piersią. Pacjent 2: ścisła dieta niskotłuszczowa przy zastosowaniu preparatu Milupa Basic F oraz preparatu bogatego w tłuszcze MCT, Pepti Junior, z suplementacją tłuszczów omega-3;
  - Ng 2001 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa, przy zastosowaniu preparatu z wysoką zawartością MCT Pregestimil, z dodatkiem białka (produkt Protifar 90), kalorii (produkt Maxijul) i minerałów (produkt Metabolic Mineral Mixture), Po 3 miesiącach zmieniono mleko modyfikowane na produkt Monogen;
  - Gunduz 2013 – opis przypadku (abstrakt konferencyjny), interwencja: formuła niskotłuszczowa z tłuszczami MCT;
  - Akesson 2016 – opis przypadku, interwencja: dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem preparatu Monogen.

### 6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Podstawowe ograniczenie analizy klinicznej stanowi brak dowodów z wyższego poziomu jakości dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianego produktu. Odnaleziono dwa opisy przypadków, w których podano informację o zastosowaniu ocenianego preparatu, tj. Milupa Basic F (Uslu 2010, Kose 2018).

Jako ograniczenie przedmiotowej analizy klinicznej należy wskazać, iż w dużym stopniu badania włączone do analizy dotyczą oceny skuteczności postępowania dietetycznego przy zastosowaniu innych mieszanek niskotłuszczowych, w tym również mieszanek wzbogaconych MCT. Jednocześnie, w części zidentyfikowanych doniesień nie podano szczegółowych informacji z zakresie nazw i składów mieszanek wykorzystanych w terapii.

Należy również zauważyć, iż badania włączone do analizy dotyczą chorób rzadkich, stąd liczba pacjentów włączonych do badań była niewielka. Ponadto, w większości opisanych badań, mieszanki te były włączane do leczenia jednocześnie z innym postępowaniem.

Badania MacDonald 2018, Cormack 2004 oraz Izzard 2007 ocenione zostały przez Agencję w ramach raportu nr OT.4311.6.2019 dot. oceny zasadności wydawania zgody na refundację ŚSPM Monogen.

Badanie nierandomizowane I fazy MacDonald 2018 oraz badanie retrospektywne Cormack 2004 oceniano w skali NOS (*ang. Newcastle-Ottawa Scale*). Badanie MacDonald 2018 w ocenie analityków otrzymało 7/8 na 9 punktów (punkty odjęto za brak reprezentatywności grupy badanej oraz fakt, iż część objawów raportował opiekun telefonicznie, co może wiązać się z brakiem obiektywnej oceny), natomiast badanie Cormack 2004 otrzymało 7 na 9 możliwych punktów (punkty odjęto za brak grupy kontrolnej).

Badanie Izzard 2007 oceniono za pomocą narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego według kryteriów NICE służących do oceny jednoramiennych badań klinicznych. Badanie to zgodnie z kryteriami NICE, na 8 maksymalnie możliwych do zdobycia punktów, oceniono na 5 punktów. Punkty odjęto ze względu na jednoośrodkowy charakter badania, brak dokładnej definicji punktów końcowych oraz brak oceny punktów końcowych w warstwach (grupach pacjentów wyodrębnionych ze względu np. na stadium zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki badań, charakterystykę pacjentów).

## 6.4. Wyniki

### 6.4.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

#### Deficyt CACT

Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie produktu Milupa Basic F u pacjentów z deficytem CACT.

W badaniu MacDonald 2018 u 2 dzieci z i z deficytem CACT zastosowano naprzemiennie preparat Monogen i preparat Lipistart (produkty niskotłuszczowe wzbogacone MCT). Nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami (Lipistart i Monogen) w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. Elektrolity i glukoza utrzymywały się w normalnych zakresach referencyjnych przez cały okres badania klinicznego. Testy czynnościowe wątroby pozostały w zakresie referencyjnym. Trójglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe były wysokie u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów.

W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 2 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową wzbogaconą MCT (Yavas 2017, Al-Hratani 2010). U jednego dziecka zastosowano również suplementację karnityny. U opisanych pacjentów odnotowano poprawę stanu klinicznego.

Charakterystykę badań dotyczących deficytu CACT oraz raportowane wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tabela 6. Charakterystyka oraz wyniki włączonych badań obserwacyjnych - zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT**

Badania obserwacyjne		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>MacDonald 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Vitaflo International, Nutricia, Merck Serono	<b>Typ badania:</b> jednoośrodkowe, badanie kliniczne I fazy przeprowadzone metodą otwartą. <b>Populacja:</b> potwierdzona diagnoza zaburzeń $\beta$ -oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym 2 pacjentów z deficytem CACT; <b>Interwencje:</b> - preparat Lipistart (firma Vitaflo) zapewniający 30% energii z MCT, 7,5% z LCT i 3% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 78,3% MCT, 20,3% LCT); - preparat Monogen (firma Nutricia) zapewniający 17% energii z MCT, 3% z LCT i 1,1% z kw. linolowego (zawierający tłuszcze w proporcjach: 80% MCT, 20% LCT) Pacjenci przyjmowali Monogen przez 7 dni, następnie Lipistart przez 7 dni i ponownie Monogen przez 7 dni. <b>Okres obserwacji:</b> 21 dni	Dzienna objętość spożywanego produktów u pacjentów z deficytem CACT wynosiła 1200 i 1900 ml. Procent całkowitego dziennego spożycia energii zanalizowanych produktów był bardzo zbliżony i wynosił u pacjentów z deficytem CACT ok. 34,5%. U pacjentów w trakcie badania nie odnotowano żadnych nieprawidłowości w zapisie EEG. Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic pomiędzy dwoma produktami w zakresie jakichkolwiek pomiarów biochemicznych. Elektrolity i glukoza utrzymywały się w normalnych zakresach referencyjnych przez cały okres badania klinicznego. Testy czynnościowe wątroby pozostały w zakresie referencyjnym. Trójglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe były wysokie u wszystkich dzieci w trakcie przyjmowania obu produktów. Jeden pacjent z deficytem CACT miał zaparcie zarówno podczas żywienia Lipistartem jak i Monogenem, rozwinęła się także u niego infekcja ucha i gastrostomii. Nie raportowano rabdomiolizy czy bólu mięśni.

\*na podstawie publikacji MacDonald 2018 oraz opracowania Agencji OT.4311.6.2019

Tabela 7. Charakterystyka oraz wyniki - zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT

Opisy/serie przypadków		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>Al-Hertani 2010</b> (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Typ badania:</b> opis przypadku (abstrakt konferencyjny) <b>Populacja:</b> 15-miesięczna dziewczynka z deficytem CACT <b>Interwencja:</b> mieszanka niskotłuszczowa suplementacją olejem MCT i karnityny <b>Okres obserwacji:</b> brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>po zastosowaniu restrykcji dietetycznych stan pacjentki był stabilny.</li> </ul>
<b>Yavas 2017</b> (abstrakt konferencyjny) <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Typ badania:</b> opis przypadku (abstrakt konferencyjny) <b>Populacja:</b> noworodek płci żeńskiej, narodowości syryjskiej z deficytem CACT <b>Interwencja:</b> mieszanka niskotłuszczowa, bogata w węglowodany i kwasy MCT <b>Okres obserwacji:</b> brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>po zastosowaniu restrykcji dietetycznych stan kliniczny pacjentki się poprawił;</li> <li>rodzina wypisała noworodka na własne życzenie, wkrótce po wypisie dziecko zmarło</li> </ul>

### Chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie produktu Milupa Basic F u pacjentów z chłonnokotokiem.

W prospektywnym badaniu Izzard 2007, dietę o niskiej zawartości LCT z suplementacją Monogenu wprowadzono u 6 pacjentów, a sam Monogen jako żywienie dojelitowe u 5 pacjentów. Pacjenci, u których stosowano jedynie Monogen wykazywali wcześniejsze zamknięcie przetoki w porównaniu do pacjentów którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości LCT suplementowaną Monogenem, tj. 5,8 (zakres 4-9) dnia vs 10 (zakres 5-26) dni. Średni czas zamknięcia przetoki w całej populacji pacjentów wyniósł 8,1 (zakres 4-26) dnia, średni czas leczenia wynosił 11,5 dnia. W chłonnokotoku występującym po operacjach kardiochirurgicznych, w retrospektywnym badaniu Cormack 2004 spośród pacjentów żywionych Monogenem 14/18 (78%) miało odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia. Czas trwania chłonnokotoku w grupie Monogenu wyniósł 2-36 dni. Pozostali 4 pacjenci, u których nie było odpowiedzi na Monogen mieli zmienioną dietę na TPN. Dwoje z tych pacjentów miało trwałą poprawę, 1 wymagał podwiązania przewodu piersiowego oraz 1 pacjent z poważnym upośledzeniem funkcji komorowej serca zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej pomimo wyleczenia chłonnokotoku. W grupie pacjentów z żywieniem TPN, 2 pacjentów wyzdrowiało bez dalszych interwencji, 2 wymagało podwiązania przewodu piersiowego, 2 pacjentów miało zabiegi z powodu innych wad.

U wszystkich pacjentów (n=8) analizowanych w ramach odnalezionych opisów przypadków (Sykes 2012, Harman 2017, Brown 2018, Sivayoganathan 2013, Khan 2011) raportowano uzyskanie poprawy oraz brak nawrotu wycięku po zastosowaniu mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT.

Skrótowną charakterystykę oraz wyniki badań dotyczących stosowania mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT u pacjentów z chłonnokotokiem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka oraz wyniki włączonych badań obserwacyjnych - chłonnokotok

Badania obserwacyjne		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>Izzard 2007*</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Typ badania:</b> prospektywne, obserwacyjne, jednoosrodkowe <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dieta o niskiej zawartości LCT uzupełniona Monogenem</li> <li>Monogen jako żywienie dojelitowe wyłącznie</li> </ul> <b>Okres obserwacji:</b> Brak informacji <b>Okres zbierania danych:</b> 2001-2003	Średni czas do diagnozy przetoki wyniósł 1,5 dnia (zakres 1-4 dni) po operacji, dietę po obniżonej zawartości LCT wprowadzano po średnio 1,9 dnia (zakres 1-4) po operacji. Dietę z suplementacją Monogenu wprowadzono u 6 pacjentów, a sam Monogen jako żywienie dojelitowe u 5 pacjentów. Pacjenci, u których stosowano jedynie Monogen wykazywali wcześniejsze zamknięcie przetoki w porównaniu do pacjentów którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości LCT suplementowaną Monogenem, tj. 5,8 (zakres 4-9) dnia vs 10 (zakres 5-26) dni. Średni czas zamknięcia przetoki w całej populacji pacjentów wyniósł 8,1 (zakres 4-26) dnia, średni czas leczenia wynosił 11,5 dnia.
<b>Cormack 2004*</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Typ badania:</b> Retrospektywne, obserwacyjne, jednoosrodkowe <b>Interwencje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Monogen</li> </ul>	Spośród pacjentów żywionych Monogenem 14/18 (78%) miało odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia, ze spadkiem średniej objętości płynu z drenażu opłucnej o 17,3 do 6,1 ml/kg/dzień. Czas trwania chłonnokotoku w grupie Monogenu wyniósł 2-36 dni ze średnią czasu drenażu 4,5 dnia. Od czasu operacji do wypisu ze szpitala na wadze przybrało 14 z 17 pacjentów którzy przeżyli w grupie

Badania obserwacyjne		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
	<ul style="list-style-type: none"> <li>TPN–całkowite żywienie pozajelitowe</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> Brak informacji</p> <p><b>Okres zbierania danych:</b> 2 lata</p>	<p>Monogenu. Większość pacjentów kontynuowała przyjmowanie Monogenu po wypisie, okres od ostatniego drenażu do zmiany diety wyniósł 1-15 tyg., a 15 (68%) pacjentów przyjmowało Monogen 4 ±1 tydzień, u żadnego nie było nawrotu chłonnokotoku po powrocie do normlanego żywienia. Pozostali 4 pacjenci u których nie było odpowiedzi na Monogen (u 2 pacjentów objętość wysięku drenażu opłucnejwzrastała, u 2 początkowo nastąpiła poprawa, z późniejszym nawrotem wysięku pomimo stosowania Monogenu), mieli zmienioną dietę na TPN. Dwoje z tych pacjentów miało trwałą poprawę, 1 wymagał podwiązania przewodu piersiowego, oraz 1 pacjent z poważnym upośledzeniem funkcji komorowej serca u którego nastąpiła ciężka niedomykalność mitralna wymagająca operacji, zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej pomimo wyleczenia chłonnokotoku. W grupie pacjentów z żywieniem TPN 2 pacjentów wyzdrowiało bez dalszych interwencji, 2 wymagało podwiązania przewody piersiowego, 2 pacjentów miał zabiegi z powodu innych wad (z powodu resztkowego ubytku przegrody międzykomorowej oraz anomalii Taussiga Binga z hipoplastycznym prawym płucem).</p>

\*na podstawie publikacji opracowania Agencji OT.4311.6.2019

**Tabela 9. Charakterystyka studium/serii przypadków - chłonnokotok**

Opisy/serie przypadków		
Nazwa badania	Nazwa badania	Nazwa badania
<p><b>Sykes 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku</p> <p><b>Populacja:</b> 3-miesięczne dziecko z wysiękiem osierdziowym wykrytym w obserwacji 4-tyg. po zabiegu perikardiotomii.</p> <p><b>Interwencja:</b> Leczenie żywieniowe obejmowało Portagen, a następnie Monogen</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> brak informacji</p>	<p>W 4 dniu po przyjęciu do szpitala wykonano perikardiocentezę, w drenażu uzyskano 50 ml chłonki, z zawartością triglicerydów &gt;1000mg/dl, wynik posiewu bakteryjnego był negatywny. Rozpoczęto żywienie Portagenem, a następnie Monogenem. Wysięk z drenażu zmniejszył się, poziom triglicerydów spadł do 24 mg/dl, jednakże kolejne badanie wykazało istotny wysięk w tylnym osierdziu. W 12 dniu od przyjęcia do szpitala wykonano zabieg mający na celu odsączenie wysięku i umieszczenie rurki w klatce piersiowej śródpiersia i prawej opłucnej. Zdrowienie pacjenta przebiegło bez dodatkowych zdarzeń, ponownie włączone żywienie Monogenem. Po zabiegu 10 dni pacjenta wypisano do domu bez nawrotu wysięku. W kontrolach w 4 i 8 tyg. po wypisie dziecko było bezobjawowe bez wysięku osierdziowego lub opłucnowego</p>
<p><b>Harman 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku (abstrakt konferencyjny).</p> <p><b>Populacja:</b> 10-miesięczne dziecko z obustronnym chłonnokotkiem w klatce piersiowej, u którego zdiagnozowano zespół Noonan.</p> <p><b>Interwencja:</b> Monogen, oktreatyd, prednizolon</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> brak informacji</p>	<p>Leczenie chłonnokotoku obejmowało żywienie Monogenem, drenaż klatki piersiowej. Podczas miesięcznej terapia oktreatydem rozwinęło się u pacjenta znaczne rozdęcie brzucha, w wyniku czego zastąpiono go prednizolonem. Pacjent miał postępującą poprawę oddychania, po wykonaniu limfangiografii i steroidach nastąpił wypis ze szpitala z niskodawkowym prednizolonem, diuretykami, tlenem i dietą niskotłuszczową.</p>
<p><b>Brown 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> seria przypadków (abstrakt konferencyjny).</p> <p><b>Populacja:</b> 4 dzieci z wrodzonym chłonnokotkiem w klatce piersiowej, w wieku 34-39 tyg.</p> <p><b>Interwencja:</b> Leczenie żywieniowe: Monogen (2 dzieci), Lipistart (1 dziecko); Inne: oktreatyd (3 dzieci), drenaż klatki piersiowej (4 dzieci), TPN (2 dzieci)</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 mies.</p>	<p>Dieta odstawiająca pokarm matki dostarczała dziennie 0,5 g LCT przez 6 miesięcy życia. Wprowadzono MCT Oil, receptury o niskim LCT i porady dietetyczne. Wszystkie niemowlęta odpowiednio przybrały na wadze.</p>
<p><b>Sivayoganathan 2013</b></p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku (abstrakt konferencyjny).</p>	<p>Początkowa poprawa nastąpiła pointubacji izastosowaniu drenażu, jednakże po rozpoczęcia karmienia przez zgłębnik mlekiem matki, wysięk opłucnowy zwiększył się i wystąpiły</p>



Opisy/serie przypadków		
Nazwa badania	Nazwa badania	Nazwa badania
<u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Populacja:</b> noworodek z wrodzonym chłonkotokiem. <b>Interwencja:</b> drenaż klatki piersiowej, preparat Monogen, oktreotyd <b>Okres obserwacji:</b> 2 lata	ponowne problemy z oddychaniem. Kondycja dziecka poprawiła się po karmieniu Monogenem i 29-dniowym leczeniu oktreotydem, intubację usunięto w dniu 27. W wieku 22-mies. Dziecko ma prawidłowy wzrost i rozwój dla swojego wieku.
<b>Khan 2011</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	<b>Typ badania:</b> opis przypadku (abstrakt konferencyjny). <b>Populacja:</b> noworodek z wrodzonym chłonkotokiem. <b>Interwencja:</b> drenaż międzyżebrowy, preparat Monogen <b>Okres obserwacji:</b> brak informacji	Po porodzie dziecko karmiono dojelitowo mlekiem matki, zastąpionym później Monogenem. Dren międzyżebrowy usunięto po 12 dni, w 22-dniu na krótko założono ponownie. Z powodu limfopenii pacjent otrzymał 1 wlew IVIG. Dziecko żywiono zachowawczo Monogenem, przy wypisie ze szpitala było asymptomatyczne. Karmienie piersią włączono po 2 miesiącach bez nawrotu objawów.

### Abetalipoproteinemia

W publikacji Uslu 2010 przedstawiono opis leczenia 5-miesięcznego dziecka abetalipoproteinemią, u którego przez pierwsze 3 miesiące terapii stosowano wysokie dawki witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, natomiast od 8-mego mies. życia wdrożono dietę beztłuszczową z wykorzystaniem produktu Milupa Basic F oraz suplementację niezbędnych kwasów tłuszczowych.

Nie odnotowano wzrostu masy ciała po włączeniu leczenia dietetycznego. Stężenie transaminaz w osoczu było nieznacznie podwyższone, a stężenie lipidów w osoczu ekstremalnie niskie. Dziecko zmarło w trakcie trwania badania w wieku 13 miesięcy. Badania genetyczne wykazały na homozygotyczną postać abetalipoproteinemii, wiążącą się z ciężkim przebiegiem.

W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 12 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową z suplementacją MCT (bez wskazania nazw zastosowanych produktów) oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Poprawę uzyskiwanych wyników odnotowano u 11/12 opisanych pacjentów. Niemniej, u 2 dzieci opisanych w publikacjach Partin 1974 oraz Illingworth 1980, pomimo poprawy obserwowanej zaraz po rozpoczęciu leczenia dietetycznego, w trakcie dalszych lat terapii nastąpił rozwój marskości wątroby. Jednocześnie autorzy badań wskazali na potencjalny związek wystąpienia marskości wątroby ze stosowaniem kwasów MCT.

**Tabela 10. Charakterystyka studium/serii przypadków - abetalipoproteinemia**

Opisy/serie przypadków - abetalipoproteinemia		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>Uslu 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> grant Telethon Foundation Onlus (Włochy)	<b>Typ badania:</b> opis przypadku. <b>Populacja:</b> 5-miesięczne dziecko z abetalipoproteinemią. <b>Interwencja:</b> przez pierwsze 3 miesiące wysoka dawka podawanych doustnie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, od 8-mego mies. życia dieta beztłuszczowa (produkt Basic F) oraz suplementacja niezbędnych kwasów tłuszczowych <b>Okres obserwacji:</b> 8 miesięcy	Po pierwszych 3 miesiącach (stosowanie wysokich dawek witamin rozpuszczalnych w tłuszczach) nie odnotowano znaczącego wzrostu masy ciała.  Po włączeniu diety beztłuszczowej i suplementacji niezbędnych kwasów tłuszczowych, nie odnotowano wzrostu masy ciała, stężenie transaminaz w osoczu było nieznacznie podwyższone, a stężenie lipidów w osoczu ekstremalnie niskie. Dziecko zmarło w trakcie trwania niniejszego badania, w wieku 13 miesięcy.
<b>Yilmaz 2016</b> <u>Źródło finansowania:</u> grant National Institutes of Health w USA	<b>Typ badania:</b> opis przypadku. <b>Populacja:</b> 11-miesięczne dziecko z hipobetalipoproteinemią. <b>Interwencja:</b> mieszanka niskotłuszczowa (do 25% całkowitej liczby kalorii z pożywienia), suplementacja kwasów tłuszczowych o łańcuchach średniej długości oraz wysokich dawek witamin rozpuszczalnych w tłuszczach podawanych doustnie (wit. A: 100 IU/kg/ dobę; wit. D.: 800 IU/ dobę; wit. E: 100 mg/ kg/ dobę; wit. K: 10 mg/ tydzień)	Raportowano stopniowy wzrost pacjenta (po 60 mies. obserwacji wzrost mieścił się w zakresie 25-50 percentyla, a waga w zakresie 10-25 percentyla).  Zdolności motoryczne i poznawcze pozostały w normie, nie odnotowano objawów okulistycznych, ani objawów ze strony przewodnictwa nerwowo-mięśniowego.  Stężenie osoczowych transaminaz było nieco podwyższone w stosunku do normy. Badanie ultrasonograficzne wątroby ujawniło łagodne stłuszczenie wątroby charakterystyczne dla homozygotycznej hipobetalipoproteinemii.

Opisy/serie przypadków - abetalipoproteinemia		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
	<b>Okres obserwacji:</b> 60 miesięcy	
<b>Patterson 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania	<b>Typ badania:</b> opis przypadku. <b>Populacja:</b> 7-tygodniowe dziecko z abetalipoproteinemią. <b>Interwencja:</b> mieszanka niskotłuszczowa z suplementacją kwasów tłuszczowych o łańcuchach średniej długości, witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz famotydyny. <b>Okres obserwacji:</b> pobyt w szpitalu (liczba dni nieznaną).	Po wdrożeniu interwencji poziom transaminaz uległ poprawie, pacjenta wypisano do domu w dobrym stanie ogólnym.
<b>Muller 1997</b> <u>Źródło finansowania:</u> Roche Products Ltd.	<b>Typ badania:</b> opis serii przypadków. <b>Populacja:</b> 8 dzieci z abetalipoproteinemią w wieku 0,1-7,2 lat w momencie rozpoznania <b>Interwencja:</b> dieta ograniczająca tłuszcze o długich łańcuchach z jednoczesną suplementacją witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (wszyscy), 3 pacjentów otrzymało suplementację tłuszczów średnich łańcuchach (przerwano z uwagi na podejrzenie, że pogarsza to wchłanianie tłuszczów o długich łańcuchach), 2 pacjentów otrzymało suplementację wielonienasyconych tłuszczów (olej kukurydziany). <b>Okres obserwacji:</b> 3,4-15,8 lat	Siedmiu z ośmiu dzieci poddanych obserwacji od czasu wprowadzenia interwencji zaczęło doganiać wzrostem rówieśników, ich współczynniki wzrostu były w normie.  Dziecko, u którego nie zaobserwowano odpowiedzi na interwencję było zdiagnozowane w wieku 7 lat i jego wzrost w momencie diagnozy był bardzo zahamowany.
<b>Illingworth 1980</b> <u>Źródło finansowania:</u> częściowo sfinansowano z grantów Division of Research Resources, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institutes. Witaminę E dla pacjentów dostarczyła firma General Mills, niektóre badania zostały przeprowadzone na koszt zewnętrznych podmiotów.	<b>Typ badania:</b> opis przypadków <b>Populacja:</b> dwóch pacjentów, w tym jeden pacjent pediatryczny z abetalipoproteinemią w wieku 6 lat <b>Interwencja:</b> dieta niskotłuszczowa z jednoczesną suplementacją MCT oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zastosowana w wieku 7 miesięcy. W roku 2 roku życia wstrzymano podanie MCT, pozostając przy diecie niskotłuszczowej z suplementacją witamin A i E. <b>Okres obserwacji:</b> 4,5 roku (dziecko)	Leczenie rozpoczęto w wieku 7 miesięcy zastosowaniem diety niskotłuszczowej z jednoczesną suplementacją MCT oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Uzyskano poprawę wyników. Ze względu na potencjalny związek rozwoju marskości wątroby podaniem MCT, w roku 2 roku życia wstrzymano ich podanie MCT, pozostając przy diecie niskotłuszczowej z suplementacją witamin A i E. W czwartym roku życia pacjent był hospitalizowany ze względu na wystąpienie wyprysku opryszczkowego skóry i liszajca. Obserwowane też powiększenie wątroby, arefleksje oraz zmiany w siatkówce oka.  Ogółem pacjent pozostawał pod obserwacją przez okres ok. 4,5 roku. W wieku 5,7 lat, poziom rozwoju fizycznego oceniono jako 1 do 1,5 razy niższy względem wieku chronologicznego. Nie odnotowano zmian kardiologicznych oraz powiększenia wątroby. Jedyne małe zmiany barwnikowe siatkówki. Nie raportowano obniżenia poziomu sprawności intelektualnej.
<b>Partin 1974</b> <u>Źródło finansowania:</u> częściowo sfinansowano z grantu National Institutes of Health w USA	<b>Typ badania:</b> opis przypadku. <b>Populacja:</b> 8-miesięczne dziecko z abetalipoproteinemią. <b>Interwencja:</b> dieta zawierająca triglicerydy o łańcuchach średniej długości (produkt Portagen) <b>Okres obserwacji:</b> badania w 10., 12., 24., 30. miesiącu życia	Po zastosowaniu diety obserwowano poprawę w zakresie nasilenia biegunek tłuszczowych oraz poziomu stłuszczenia wątroby. Stolce stały się uformowane i mniej obszerne, wzdęcia częściowo ustąpiły. W 30-tym miesiącu życia wzrost i waga dziecka były niższe niż przewiduje norma (waga: 12,1 kg, wzrost: 86 cm), rozwój intelektualny postępował wolno.  Niemniej w trakcie 14 mies. stosowania diety obserwowano rozwój marskości mikronodularnej wątroby oraz stwierdzono obecność hialiny w hepatocytach.

### **Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)**

Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie produktu Milupa Basic F, u pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia). W poniższej tabeli w skrócie przedstawiono wyniki badań dotyczących stosowania mieszanek niskotłuszczowych z suplementacją tłuszczów MCT i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (Kuthiroy 2020) oraz diety niskotłuszczowej z zastosowaniem preparatów wzbogaconych MCT (opisy przypadków: Yin 2016, Bordugo 2014, Arrigo 2011).

W retrospektywnym badaniu Kuthiroly 2020, po wprowadzeniu modyfikacji diety w postaci mieszanki niskotłuszczowej (1% tłuszczu) oraz ograniczenia karmienia piersią, u wszystkich 15 pacjentów odnotowano zmniejszenie stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu oraz VLDL, a także u 6 dzieci, które zostały poddane badaniom okulistycznym, stwierdzono ustąpienie zmian w siatkówce oka w ciągu średnio 29 dni po zastosowaniu diety.

W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 2 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową z zastosowaniem preparatów Enfaport, Monogen (opisy przypadków: Yin 2016, Bordugo 2014). U pacjentów stwierdzono poprawę w poziomie triglicerydów we krwi. W publikacji Arrigo 2011 po zastosowaniu, u pacjenta mieszanki niskotłuszczowej wzbogaconej MCT i witamin rozpuszczalnych w tłuszczach odnotowano poprawę lecz nie zaobserwowano przyrostu masy ciała. Rozpoczęto żywienie pozajelitowe co spowodowało przyrost masy ciała. Dziecko zostało wypisane do domu, z zaleceniem stosowania żywienia pozajelitowego oraz diety niskotłuszczowej z suplementacją olejem MCT oraz niezbędnymi kwasami tłuszczowymi.

**Tabela 11. Charakterystyka oraz wyniki włączonych badań retrospektywnych - zaburzenia gospodarki lipidowej**

Badania retrospektywne		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>Kuthiroly 2020</b> <u>Źródło</u> finansowania: brak informacji	<p><b>Typ badania:</b> jednoosrodkowe badanie retrospektywne.</p> <p><b>Populacja:</b> 15 pacjentów z ostrą hipertriglicydemią (powyżej 1000 mg/ dl), średnia wieku w momencie rozpoczęcia interwencji: 7 mies. (dzieci w wieku 2 dni - 4 lata), u wszystkich stwierdzono hepatomegalię, u 14/15 (93,3%) odnotowano odkładanie się triglicerydów w siatkówce oka i zaburzenia widzenia (lipemia retinalis), u 13/15 (86,6%) odnotowano lipemię surowicy.</p> <p><b>Interwencja:</b> modyfikacja diety: zastosowanie mieszanki niskotłuszczowej (1% tłuszczu) oraz ograniczenie karmienia piersią do 3-4 podań w ciągu doby. U dzieci, które nie odpowiedziały na wprowadzoną modyfikację, zrezygnowano z karmienia piersią. Dodatkowo, zachęcano do podawania dużej ilości warzyw i owoców, produktów opartych na pszenicy z ograniczeniem podaży ryżu, piersi kurczaka oraz białka jajka. Dozwolone było zastosowanie oleju kokosowego z uwagi na wysoką zawartość triglicerydów o łańcuchach średniej długości. Wdrożono suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz niezbędnych kwasów tłuszczowych.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 12,5 roku</p>	<p>Wszystkie dzieci dobrze zareagowały na wprowadzoną interwencję. Zmniejszenie stężenia triglicerydów, całkowitego cholesterolu oraz VLDL było istotne statystycznie. Utrzymanie przestrzegania zaleceń było możliwe dzięki monitorowaniu co 3 miesiące historii dietetycznej oraz stężenia cholesterolu w osoczu.</p> <p>Sześcioro spośród piętnastu dzieci badano okulistycznie, na skutek wdrożonego postępowania dietetycznego u wszystkich dzieci ustąpiły zmiany w siatkówce oka w ciągu średnio 29 dni.</p>

**Tabela 12. Charakterystyka studium/serii przypadków - zaburzenia gospodarki lipidowej**

Opisy/serie przypadków		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>Yin 2016</b> <u>Źródło</u> finansowania: brak zewnętrznego finansowania	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku.</p> <p><b>Populacja:</b> 6 tygodniowe dziecko z hipertriglicydemią</p> <p><b>Interwencja:</b> po przyjęciu do szpitala wdrożono leczenie konserwatywne: utrzymanie karmienia piersią, dożylna nawadnianie oraz suplementacja preparatem niskotłuszczowym, bogatym (zawartość 84%) w kwasy tłuszczowe o łańcuchach średniej długości (preparat Enfaport). Przy kolejnym przyjęciu do szpitala z powodu nawrotu objawów dokonano zmiany preparatu na podobny (Monogen, zawierający 80% kwasów tłuszczowych o łańcuchach średniej długości) oraz zalecono zaprzestanie karmienia piersią.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 6 miesięcy</p>	<p>Po 8 dniach od przyjęcia do szpitala stężenie triglicerydów obniżyło się do 4,5 mmol/L i dziecko zostało wypisane do domu, z całkowitym stężeniem cholesterolu 6,5 mmol/L, stężeniem lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) 4,3 mmol/L, stężeniem lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) 0,26 mmol/L.</p> <p>Po tygodniu dziecko przyjęto z powrotem do szpitala, z powodu pogorszenia parametrów lipidowych (stężenie triglicerydów 56,5 mmol/L, całkowite stężenie cholesterolu 43,7 mmol/L) oraz intensywnych zmian skórnych, tzw. kępek żółtych w okolicy sromu. Po zmianie preparatu oraz zaprzestaniu karmienia piersią wyniki zdrowotne unormowały się w ciągu tygodnia i po 6 miesiącach pozostały w normie.</p>
<b>Bordugo 2014</b> <u>Źródło</u> finansowania: brak informacji	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku.</p> <p><b>Populacja:</b> 17-dniowe dziecko z hipertriglicydemią</p>	<p>Po wdrożeniu interwencji poziom triglicerydów we krwi obniżył się do 6,77 mmol/L (początkowe stężenie wynosiło 218 mmol/L), dziecko dobrze się rozwija, nie występują symptomy charakterystyczne dla choroby.</p>

Opisy/serie przypadków		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
	<p><b>Interwencja:</b> suplementacja preparatem niskotłuszczowym Monogen, niejasna informacja o zaprzestaniu karmienia piersią.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> brak danych</p>	
<p><b>Arrigo 2011</b> (abstrakt konferencyjny)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku (abstrakt konferencyjny)</p> <p><b>Populacja:</b> 8-miesięczny chłopiec z abetalipoproteinemią, hipobetalipoproteinemią oraz retencją chylomikronów (hipercholesterolemia rodzinna)</p> <p><b>Interwencja:</b> mieszanka niskotłuszczowa wzbogacona MCT oraz witaminy rozpuszczalnymi w tłuszczach</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>po wprowadzeniu diety u pacjenta odnotowano poprawę, nie zaobserwowano jednak przyrostu masy ciała;</li> <li>rozpoczęto żywienie pozajelitowe co spowodowało przyrost masy ciała u dziecka;</li> <li>dziecko zostało wypisane do domu, z zaleceniem stosowania żywności pozajelitowej oraz diety niskotłuszczowej z suplementacją olejem MCT oraz niezbędnymi kwasami tłuszczowymi</li> </ul>

### Deficyt lipazy lipoproteinowej

Odnaleziono jeden opis leczenia 10-miesięcznej dziewczynki z hiperchylomikronemią (rodzinny deficyt apoproteiny C-II z mutacją genu APOC2), u której stosowano produktu Milupa Basic F wraz z suplementacją tłuszczów MCT (preparat Pepti Junior, Nutricia) i tłuszczów omega-3 (publikacja Kose 2018). Po miesiącu od wprowadzenia ścisłej diety niskotłuszczowej przy zastosowaniu preparatu Milupa Basic F oraz preparatu bogatego w tłuszcze MCT (Pepti Junior, Nutricia) z suplementacją tłuszczów omega-3 odnotowano obniżenie poziomu trójglicerydów poniżej 1000 mg/dL (wartość początkowa 4520 mg/dL). Pod koniec obserwacji pacjentka miała 2 lata i przy stosowaniu całej diety restrykcyjnej średni poziom trójglicerydów wynosił 785 mg/dL. Nie stwierdzono zapalenia trzustki.

W badaniu retrospektywnym Feoli-Fonseca 1998, u dzieci poniżej 1 roku życia z rozpoznaniem deficytu lipazy lipoproteinowej pacjentów wprowadzono dietę niskotłuszczową z zastosowaniem mieszanki niskotłuszczowej Vivonex T.E.N. (Sandoz Nutrition Corporation), następnie zmieniono go na preparat wzbogacony MCT, tj. produkty Portagen (Mead Johnson, Bristol-Myers) lub Lipisorb. U części pacjentów stosowano również dodatkową suplementację tłuszczów MCT. W ciągu 9 dni od rozpoczęcia leczenia dietetycznego u 12/13 dzieci nastąpiło obniżenie poziomu trójglicerydów <10 mmol/L, u jednego pacjenta poziom ten został osiągnięty po 11 dniach. Podczas mediana okresu obserwacji wynoszącej 6,67 lat, u dwójki dzieci odnotowano wystąpienie bólów brzucha wymagających hospitalizacji. U jednej pacjentki w wieku nastoletnim stwierdzono epizod ostrego zapalenia trzustki, po zastosowaniu doustnego środka antykoncepcyjnego, epizod zapalenia trzustki zakończył się jednak wyzdrowieniem.

W ramach pozostałych doniesień raportowano wyniki ogółem dla 4 dzieci, u których zastosowano dietę niskotłuszczową, przy zastosowaniu różnych produktów niskotłuszczowych, z suplementacją MCT oraz witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Poprawę w zakresie poziomu trójglicerydów odnotowano u 3/4 opisanych pacjentów. U jednego pacjenta (opisanego w publikacji Kose 2018) dieta niskotłuszczowej z suplementacją tłuszczów MCT i kwasów tłuszczowych omega-3 nie była wystarczająco przestrzegana, u dziecka zaczęto podawać świeżo mrożone osocze (10 ml/kg/dobę) przez 2 dni, po czym nastąpiła poprawa poziomu trójglicerydów, lipazy oraz amylazy. Zmieniono dietę, dziecko pozostało pod obserwacją na diecie niskotłuszczowej, z poziomem trójglicerydów w osoczu pomiędzy 500-1000 mg/dl.

**Tabela 13. Charakterystyka oraz wyniki włączonych badań retrospektywnych - deficyt lipazy lipoproteinowej**

Badania obserwacyjne		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<p><b>Feoli-Fonseca 1998</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> badanie retrospektywne</p> <p><b>Populacja:</b> 16 (10 dziewczynek i 6 chłopców) pacjentów szpitala Sainte-Justine w latach 1972-1995, z rozpoznaniem deficytu lipazy lipoproteinowej (chylomikronemia) przed 1 rokiem życia</p> <p><b>Kryterium włączenia:</b> początkowy poziom triglicerydów powyżej 10 mmol/L.</p> <p><b>Interwencja:</b> dietetyczna, w początkowej fazie niemowlętom podawano dożylnie lub doustnie roztwór elektrolitów, w zależności od ich stanu klinicznego, następnie po około kilku dniach wprowadzano dietę</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w ciągu 9 dni od rozpoczęcia leczenia dietetycznego u 12 dzieci (z 13 dzieci dla których były dostępne dane) nastąpiło obniżenie poziomu trójglicerydów &lt;10 mmol/L, u jednego pacjenta poziom ten został osiągnięty po 11 dni;</li> <li>Niemowlęta wypisywano ze szpitala, gdy tylko ich stan kliniczny był stabilny;</li> <li>podczas mediana okresu obserwacji wynoszącej 6,67 lat, u dwójki dzieci odnotowano wystąpienie bólów brzucha wymagających hospitalizacji. U jednej pacjentki w wieku nastoletnim stwierdzono epizod ostrego zapalenia trzustki, po</li> </ul>

	<p>opartą na specjalnej zmodyfikowanej formule (aby poziom energii z tłuszczu wynosił 5-7%), stosowano produkt Vivonex T.E.N. (Sandoz Nutrition Corporation) następnie produkt Portagen (Mead Johnson, Bristol-Myers) lub Lipisorb (Mead Johnson, Bristol-Myers).</p> <p>Po 4 miesiącach zaczęto podawać pokarmy stałe (zboża, warzywa i owoce). W wieku 1 roku życia specjalna formuła została zastąpiona odtłuszczonym mlekiem; chudym mięsem (drób lub ryby), roślinami strączkowymi i bardzo niskotłuszczowymi produktami mlecznymi, które dodawano stopniowo, zgodnie z indywidualną tolerancją.</p> <p>Niektórzy pacjenci stosowali również olej MCT (Mead Johnson, Bristol-Myers). W razie potrzeby pacjenci przyjmowali, także witaminy, wapń i żelazo.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> mediana 6,76 lat (0,06; 18,98)</p>	<p>zastosowaniu doustnego środka antykoncepcyjnego, epizod zapalenia trzustki zakończył się jednak wyzdrowieniem.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano u pacjentów trwałego zaburzenia wzrostu, stwierdzono natomiast nieprawidłowe wyniki poziomu żelaza, fosfatazy alkalicznej i wapnia we krwi</li> </ul>
--	--	---

Tabela 14. Charakterystyka studium/serii przypadków - deficyt lipazy lipoproteinowej

Opisy/serie przypadków		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<p><b>Kose 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis dwóch przypadku.</p> <p><b>Populacja:</b> 46-dniowa i 10 miesięczna dziewczynka z hiperchylomikronemią (rodzinny deficyt apoproteiny C-II z mutacją genu APOC2).</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjent 1: ścisła dieta niskotłuszczowa (&lt;15% całkowitej liczby kalorii) ze specjalnym preparatem (Pepti Junior, Nutricia) bogatym w tłuszcze MCT (<i>ang. medium Chain Triglicerydes</i>, średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe) i suplementacją tłuszczów omega-3. Przerwano karmienie piersią.</li> <li>Pacjent 2: ścisła dieta niskotłuszczowa przy zastosowaniu preparatu Milupa Basic F oraz preparatu bogatego w tłuszcze MCT, Pepti Junior, Nutricia z suplementacją tłuszczów omega-3.</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b> pacjent 1: 10 miesięcy, pacjent 2: rok i 2 miesiące</p>	<p><b>Pacjent 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dwa tygodnie po zastosowaniu diety niskotłuszczowej z olejem bogatym w tłuszcze MCT i suplementacji kwasów tłuszczowych omega-3 stwierdzono, że dieta ta nie jest wystarczająco przestrzegana;</li> <li>odnotowano wystąpienie objawów klinicznych tj. wymioty, trudności z karmieniem) oraz podwyższony poziom lipazy (425 U/L) i amylazy (125 U/L), stwierdzono zapalenie trzustki. Zaczęto podawać chorej świeżo mrożone osocze (10 ml/kg/dobę) przez 2 dni;</li> <li>stwierdzono obniżenie poziomu trójglicerydów (z 5340 mg/dL do 626 mg/dL), lipazy (z 425 U/L do 33 U/L) oraz amylazy (z 125 U/L do 45 U/L). Zmieniono dietę.</li> <li>pod koniec obserwacji pacjentka miała 11 miesięcy i pozostawała pod obserwacją na diecie niskotłuszczową, z poziomem trójglicerydów w osoczu pomiędzy 500-1000 mg/dl.</li> </ul> <p><b>Pacjent 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>po miesiącu od wprowadzenia ścisłej diety niskotłuszczowej przy zastosowaniu preparatu Milupa Basic F oraz preparatu bogatego w tłuszcze MCT (Pepti Junior, Nutricia) z suplementacją tłuszczów omega-3 odnotowano obniżenie poziomu trójglicerydów poniżej 1000 mg/dL (wartość początkowa 4520 mg/dL)</li> <li>pod koniec obserwacji pacjentka miała 2 lata i przy stosowaniu całej restrykcji dietetycznych średni poziom trójglicerydów wynosił 785 mg/dL. Nie stwierdzono zapalenia trzustki.</li> </ul>
<p><b>Ng 2001</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Typ badania:</b> opis przypadku</p> <p><b>Populacja:</b> noworodek narodowości chińskiej z deficytem lipazy lipoproteinowej i ciężką hiperbilirubinemia</p> <p><b>Interwencja:</b> dieta niskotłuszczowa, która składała się z mleka modyfikowanego z wysoką zawartością MCT (Pregestimil; Mead Johnson) z dodatkiem białka (Protifar 90; SHS International), kalorii (Maxijul; SHS International) i minerałów (Metabolic Mineral Mixture).</p> <p>Po 3 miesiącach zmieniono mleko modyfikowane na produkt Monogen (SHS international), ponieważ preparat stał się dostępny w Hong Kongu.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 9 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w ciągu tygodnia od zastosowania restrykcyjnej diety poziom trójglicerydów spadł z 26,4 mmol/L do 3,55 mmol/L i utrzymywał się na poziomie &lt;4,06 mmol/L przez kolejne 6 miesięcy;</li> <li>w wieku 3 miesięcy u pacjenta zmieniono preparat zawierający mleko zmodyfikowane na produkt Monogen (SHS international);</li> <li>pacjent w wieku 9 miesięcy rozwijał się normalnie, wzrost był odpowiedni do wieku</li> </ul>

Opisy/serie przypadków		
Nazwa badania	Populacja	Wyniki
<b>Gunduz 2013</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	<b>Typ badania:</b> opis przypadku (abstrakt konferencyjny) <b>Populacja:</b> miesięczny chłopiec z wysokim poziomem trójglicerydów, cholesterolu i kardiomiopatią przerostową oraz mutacją w genie LPL (hiperlipoproteinemia typu 1) <b>Interwencja:</b> dieta niskotłuszczowa z tłuszczami MCT, po 6 miesiącu życia kontynuowano stosowanie specjalnej formuły niskotłuszczowej z dodatkiem oleju MCT, w kolejnych miesiącach wprowadzono odtłuszczone mleko i przetwory mleczne, a także małe porcje mięsa z kurczaka <b>Okres obserwacji:</b> 2 lata	<ul style="list-style-type: none"> <li>po 2 latach od zastosowania restrykcyjnej diety poziom lipidów spadł do poziomu 1500-2000 mg/dL, odnotowano również ustąpienie kardiomiopatii przerostowej</li> </ul>
<b>Akesson 2016</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	<b>Typ badania:</b> opis przypadku <b>Populacja:</b> 4-tygodniowy chłopiec, pochodzenia indyjskiego z deficytem lipazy lipoproteinowej (podwyższony poziom trójglicerydów, nawracające infekcje okolic odbytu) <b>Interwencja:</b> dieta niskotłuszczowa z zastosowaniem mleka modyfikowanego Monogen przez pierwszy rok życia, następnie zastosowano chude odtłuszczone mleko krowie. Restrykcyjna dieta niskotłuszczowa (8-15% całkowitej liczby kalorii) z zastosowaniem preparatu Monogen i dodatkowo oleju MCT oraz oleju z orzechów włoskich. <b>Okres obserwacji:</b> brak danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>wprowadzenie restrykcyjnej diety spowodowało obniżenie poziomu trójglicerydów do 10-20 mmol/L oraz ustały infekcje okolic odbytu, nie stwierdzono zapalenia trzustki</li> </ul>

## 6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyk Milupa Basic F.

Tabela 15 Środki ostrożności odnośnie stosowania analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego

<b>Środki ostrożności</b>	Produkt może być podawany wyłącznie pod kontrolą lekarza. Przeznaczony jest dla niemowląt i małych dzieci. Preparat nie może być stosowany jako jedyne źródło pożywienia. Preparatu nie należy stosować pozajelitowo.
---------------------------	--

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Milupa Basic F, przeprowadzono przeszukanie dnia 12.04.2021 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, GIS, FDA, URPL, WHO. W wyniku przeszukania nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Milupa Basic F.

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

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

W piśmie znak PLD.45341.1636.2020.1.AD otrzymano informacje o liczbie pacjentów, dla których analizowany produkt został sprowadzony i zrefundowany w 2019 r. oraz o jego cenie. Jednocześnie z danych przekazanych przez MZ wynika, iż dla pacjentów w analizowanych wskazaniach były sprowadzane również inne niż wnioskowany, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 16. Informacje dotyczące ceny wnioskowanego produktu, wskazania oraz liczby pacjentów, dla których produkt był sprowadzany w 2019 r.**

Produkt	Wskazanie	Liczebność populacji	Koszt za opakowanie [PLN netto]
Milupa Basic F, proszek, puszka á 300 g	Zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT	Brak	61,50
	Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiologicznych)	3	
	Abetalipoproteinemia	1	
	Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia)	1	
	Deficyt lipazy lipoproteinowej	Brak	

Dodatkowo zgodnie z danymi przekazanych przez MZ w ramach zlecenia, wynika, że w 2019 r. w ramach importu docelowego dla polskich pacjentów sprowadzane były też inne ŚSSPM, we wskazaniach:

- zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT, tj.:
  - MCT Oil, płyn, butelka, cena za opakowanie jednostkowe: 57,49 zł netto;
  - Monogen, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie jednostkowe 328,57 zł netto;
  - MCT Peptide, proszek, puszka á 400 g, cena za opakowanie jednostkowe: 180 zł netto;
- zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia), chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiologicznych) i deficyt lipazy lipoproteinowej, tj.:
  - MCT Oil, płyn, butelka, cena za opakowanie jednostkowe: 57,49 zł netto.

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

Koszt brutto ocenianego produktu oszacowano na podstawie danych załączonych do zlecenia MZ. W zleceniu MZ podano cenę netto produktu, czyli koszt z uwzględnieniem marży hurtowej, na podstawie którego analitycy Agencji oszacowali cenę brutto za opakowanie jednostkowe (doliczono należny podatek od towarów i usług w wysokości 8%). Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 17. Koszt ocenianej technologii – oszacowanie Agencji wg danych MZ**

Produkt	Cena netto [zł]	Cena brutto [zł]	Cena detaliczna [zł]	WDS [zł]	Cena dla płatnika [zł]
Milupa Basic F, 300g	61,50 <sup>^</sup>	66,42 <sup>*</sup>	77,56	3,20	74,36

<sup>^</sup>wg informacji uzyskanej z MZ kwota netto stanowi kwotę powiększoną o marżę hurtową; <sup>\*</sup>cena brutto opakowania jednostkowego oszacowana na podstawie kosztu terapii netto podanego w zleceniu MZ z uwzględnieniem VAT 8%;  
Skróty: CD –cena detaliczna, WDS –wysokość dopłaty świadczeniobiorcy



Szacunki dotyczące liczby opakowań produktu Milupa Basic F przypadające na pacjenta przeprowadzono na podstawie raportu dla tego produktu z 2014 roku (AOTM-OT-431-20/2014). Ze względu na brak danych dotyczących wszystkich ocenianych wskazań, w oszacowaniach uwzględniono dane dotyczące liczby sprowadzonych opakowań w latach 2013-2014 w ramach wskazania hipertriglicydemia. Nie uwzględniono zaleceń dotyczących dawkowania produktu Milupa Basic F, ze względu na jego zależność od masy ciała, wieku oraz kondycji metabolicznej pacjenta. W danych MZ nie sprawozdano tak szczegółowych informacji.

Oszacowanie kosztów terapii w poszczególnych wskazaniach przeprowadzono dla populacji docelowej oszacowanej przez eksperta klinicznego oraz danych ze zlecenia MZ. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Roczne zużycie oraz wpływ refundacji ocenianych środków spożywczych na budżet płatnika publicznego**

Produkt	Liczba pacjentów rocznie	Liczba opakowań/ rok*	Roczny koszt dla płatnika (PLN)
Zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT	1-2*	11^	818 - 1636
Chłonnokotek (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)	3**		2 454
Abetalipoproteinemia	1-3**		818 - 2454
Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia)	1**		818
Deficyt lipazy lipoproteinowej	3-5*		2454 - 4090
<b>Łącznie</b>	<b>9-14</b>		<b>7362 - 11452</b>

\*oszacowania eksperta klinicznego; \*\* dane ze zlecenia MZ; ^ średnia liczba opakowań produktu przypadająca na pacjenta, oszacowana na podstawie danych z 2013-2014 roku udostępnionych przez MZ w ramach prac na opracowaniem AOTM-OT-431-20/2014

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Milupa Basic F dla 9-14 pacjentów, wydatki płatnika wyniosą od ok. 7,4 tys. PLN do ok. 11,4 tys. PLN rocznie.

Należy mieć na uwadze ograniczenia powyższych oszacowań, polegające przede wszystkim na przyjęciu liczby opakowań produktu Milupa Basic F sprowadzanych dla 1 pacjenta w ocenianych wskazaniach na podstawie danych z 2014 r. dotyczących wskazania hipertriglicydemia. Niepewnością cechują się również dane w zakresie uwzględnionej liczebności populacji docelowej.

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 29.01.2021 r., znak PLD.45341.1636.2020.1.AD (data wpływu do AOTMiT: 29.01.2021 r.), skorygowanym pismem z dnia 02.03.2021 r., znak PLD.45341.1636.2020.2.AD (data wpływu do AOTMiT: 02.03.2021 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 2021 r., poz. 523) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego Milupa Basic F w następujących wskazaniach: zaburzenie utleniania kwasów tłuszczowych pod postacią deficytu CACT; chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych); abetalipoproteinemia; zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia); deficyt lipazy lipoproteinowej.

Powyższy produkt nie znajduje się w obrocie na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

### Problem zdrowotny

#### Deficyt CACT

Deficyt translokazy karnityny, nazywany także niedoborem translokazy karnitynoacylokarnitynowej (ang. carnitine-acylcarnitine translocase, CACT, deficiency), to zagrażające życiu dziedziczne zaburzenie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, objawiające się w okresie noworodkowym ciężką hipoglikemią hipoketotyczną, hiperamonemią, kardiomiopatią i zaburzeniem rytmu serca, zaburzeniem funkcji wątroby, osłabieniem mięśni szkieletowych i encefalopatią. Deficyt CACT jest chorobą rzadką. Częstość występowania niedoboru CACT nie jest znana, do roku 2014 opisano mniej niż 60 przypadków wystąpienia tej choroby na świecie. Rokowanie w przypadku ciężkiego niedoboru CACT jest niepomyślne, większość chorych umiera przed osiągnięciem wieku 3 miesięcy. Natomiast pacjenci z łagodnym fenotypem mają zazwyczaj dobre rokowanie pod warunkiem przestrzegania zasad postępowania.

#### Chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych)

Chłonkotok wrodzony jest rzadkim, potencjalnie zagrażającym życiu stanem noworodków, charakteryzującym się nagromadzeniem się chłonki w jamie opłucnej, co prowadzi do niewydolności oddechowej, niedożywienia i upośledzenia układu immunologicznego od razu po urodzeniu lub w ciągu pierwszych kilku tygodni życia. Chłonkotok wrodzony jest najczęstszą przyczyną wysięku opłucnowego u noworodków; może wystąpić głównie z powodu anomalii rozwojowych przewodu piersiowego lub wiązać się z anomaliami chromosomalnymi (np. zespołem Turnera oraz zespołem Downa), obrzękiem uogólnionym płodu, neuroblastomą śródpiersia i innymi wadami wrodzonymi (np. zespołem Noonan). Przyczyną chłonkotoku jatrogennego jest brak drożności lub przerwanie ciągłości naczyń chłonnych, może wystąpić jako powikłanie pooperacyjne, zwłaszcza przy operacjach chirurgii klatki piersiowej lub kardiochirurgii (takich jak np. leczenie wad wrodzonych i nabytych serca). Pooperacyjny chłonkotok u pacjentów operowanych z powodu wad serca występuje z częstością 1,5-7,6%. Objawy chłonkotoku u noworodka i ich ciężkość zależą od ilości i umiejscowienia płynu, obraz choroby waha się od braku objawów klinicznych do ciężkich zagrażających życiu takich jak niewydolność oddechowa lub tamponada serca.

#### Abetalipoproteinemia

Abetalipoproteinemia (zespół Bassena-Kornzweiga) to rzadka choroba metaboliczna uwarunkowana genetycznie, charakteryzująca się nieprawidłowym tworzeniem i sekrecją apolipoprotein zawierających apoproteiny B. W konsekwencji powoduje hipocholesterolemię i niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w przypadku braku podjęcia leczenia dochodzi do powikłań neurologicznych, okulistycznych i hepatologicznych.

Dokładna częstość występowania abetalipoproteinemii jest nieznana, ale szacuje się, że dotyczy ona mniej niż 1 na 1 000 000 osób w populacji ogólnej. Choroba ta dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet. Rokowanie pacjentów jest bardzo zróżnicowane. Wczesne wykrywanie, leczenie i suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach może pomóc ograniczyć niektóre objawy neurologiczne i okulistyczne. Rokowanie pacjentów jest pomyślne tak długo, jak przestrzegane są obostrzenia dietetyczne oraz stosowana jest prawidłowa suplementacja witaminy.

#### Zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia)

Hipertriglicerydemia jest to zwiększenie ponad normę stężenia trójglicerydów we krwi co wiąże się z ryzykiem rozwoju miażdżycy i jest definiowana jako stężenie triglicerydów (TG)  $\geq 1,7$  mmol/l ( $\geq 150$  mg/dl). Znaczna

hipertrójglicerydemia może doprowadzić do ostrego zapalenia trzustki, jest również czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zwiększone stężenie triglicerydów może mieć charakter wtórny i być spowodowane przez następujące jednostki chorobowe/czynniki: cukrzyca, zapalenie trzustki, niedoczynność tarczycy, przewlekła niewydolność nerek, zespół nerczycowy, zespół Cushinga, lipodystrofia, ciąża i różne leki (glikokortykosteroidy, beta-blokery, retinoidy, estrogeny doustne, tamoksyfen, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu AIDS). Podstawę leczenia hipertriglicerydemii stanowią następujące zmiany stylu życia: kontrola masy ciała, regularna aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu, ograniczenie spożycia alkoholu i unikanie dużej ilości węglowodanów w diecie.

Hipercholesterolemia pierwotna jest wrodzonym zaburzeniem metabolicznym, objawiającym się podwyższonym stężeniem lipoprotein o niskiej gęstości (ang. low - density lipoproteins, LDL) w osoczu krwi. Nieleczona hipercholesterolemia prowadzi do przedwczesnego występowania miażdżycy oraz incydentów sercowo-naczyniowych. Hipercholesterolemia pierwotna jest jednym z najczęściej występujących zaburzeń metabolicznych o podłożu genetycznym. Według wytycznych EASC 2015 choroba ta dotyka 1: 200 – 1: 250 osób w populacji europejskiej, a około 20-25% chorych stanowią dzieci.

#### Deficyt lipazy lipoproteinowej

Niedobór lipazy lipoproteinowej jest rzadką chorobą o podłożu genetycznym, dziedziczną autosomalnie recesywnie, w której z powodu defektu genu lipazy lipoproteinowej brakuje enzymu odpowiedzialnego za rozkładanie tłuszczów. Istotą choroby jest wrodzony niedobór lipazy lipoproteinowej lub jej aktywatora – apoproteiny C-II. Niedobór lub brak aktywności tego enzymu uniemożliwia prawidłowy rozkład triacylogliceroli, co powoduje zwiększenie stężenia chylomikronów w osoczu krwi. Wzrasta stężenie triacylogliceroli w osoczu, osiągając niekiedy wartość ponad 2000 mg/dl. Zawartość cholesterolu jest prawidłowa lub nieznacznie podwyższona. Szacuje się, że niedobór lipazy lipoproteinowej występuje u około 1 na 250 000 osób w ogólnej populacji bez względu na rasę i płeć.

#### **Rekomendacje kliniczne**

Leczenie niedoboru CACT (wg wytycznych brytyjskich BIMDG 2020 oraz japońskich Yamada 2018) obejmuje zwykle dietę niskotłuszczową, częste dostarczanie posiłków oraz ograniczenie tłuszczów długołańcuchowych. Wg japońskich ekspertów zalecane jest karmienie dzieci preparatami dla niemowląt, w których długołańcuchowe kwasy tłuszczowe zastąpiono średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami (ACR 2016, ADA 2010, Romanowicz 2018) opcjami terapeutycznymi w leczeniu zachowawczym chłonnokotoku są: drenaż opłucnowy oraz całkowite żywienie pozajelitowe, dieta ubogotłuszczowa i somatostatyna lub jej analogi. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Nie odnaleziono dokumentów wytycznych klinicznych dotyczących leczenia abetalipoproteinemii. Biorąc pod uwagę fakt, iż abetalipoproteinemia stanowi rzadką chorobę genetyczną przedstawiono zalecenia opublikowane w ramach publikacji eksperckich (Burnett 2018, Lee 2014). Odnalezione opracowania wskazują, iż obecnym standardem leczenia jest ścisłe przestrzeganie specjalistycznej diety i doustna suplementacja witaminami. Zalecane jest zastosowanie diety niskotłuszczowej, doustnej suplementacji niezbędnymi kwasami tłuszczowymi oraz suplementacji witaminami A, D, E i K (Burnety 2018). Wg autorów publikacji Lee 2014 całkowite spożycie tłuszczu powinno być ograniczone do mniej niż 30% całkowitego spożycia kalorii, a najlepiej do 20%. W szczególności odradza się spożywanie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Natomiast u niemowląt spożycie średniołańcuchowych trójglicerydów może pomóc w szybszym korygowaniu niedożywienia.

Według odnalezionych rekomendacji dotyczących hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii (PTK 2018 i ESC/EAS 2019), leczenie obejmuje przede wszystkim zdrowy tryb życia wspomagany dietą oraz stosowanie statyn. U dzieci zdrowa dieta powinna być wdrożona we wczesnym okresie życia, a leczenie statynami na ogół się odwleka, aż dziecko osiągnie wiek 6-10 lat. W zaleceniach opracowanych przez Forum Ekspertów Lipidowych (SFEL 2013) wskazuje się, że w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii niskotłuszczowa dieta może być bezpiecznie włączona u dzieci już od 7. miesiąca życia, jeśli jest prowadzona pod kontrolą lekarską.

#### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, aktualnie brak jest refundowanych środków spożywczych o składzie zbliżonym do ocenianej interwencji, tj. produktów beztłuszczowych/bardzo niskotłuszczowych. Ze środków publicznych finansowane są obecnie dwa produkty wzbogacone w MCT: Humana MCT i Babilon Pepti MCT we wskazaniach: zespoły wrodzonych defektów metabolicznych, alergie pokarmowe i biegunki przewlekłe. Wskazania refundacyjne powyższych produktów mogą obejmować wskazania deficyt CACT, abetalipoproteinemia, zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia) oraz

deficyt lipazy lipoproteinowej. Należy jednak zaznaczyć, iż skład powyższych mieszanek znacznie różni się od składu produktu Milupa Basic F, przede wszystkim zawartością średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Tym samym mieszanki Humana MCT i Bebilon Pepti MCT nie stanowią odpowiednich komparatorów dla analizowanej interwencji.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, we wszystkich ocenianych wskazaniach standardem leczenia jest przede wszystkim ścisłe przestrzeganie diety niskotłuszczowej. W ramach diety rekomendowane jest stosowanie pokarmów ubogotłuszczowych z opcjonalną suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT). Wytyczne nie wskazują konkretnych produktów do stosowania w analizowanym wskazaniu.

Według opinii eksperta, Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej, Pani dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, we wskazaniach deficyt CACT, deficyt lipazy lipoproteinowej oraz abetalipoproteinemia aktualnie stosowane jest leczenie dietetyczne w oparciu o produkty niezawierające tłuszczu oraz preparaty z MCT. W opinii ekspertki „*stosowane leczenie dietetyczne indywidualnie dopasowane, obejmuje ograniczenie w różnym stopniu podaży tłuszczów i/lub udziału kwasów tłuszczowych LCT, MCT, nasyconych lub nienasyconych. Realizacja zaleceń dietetycznych w oparciu o produkty dozwolone i zbilansowanie diety jest często trudne ze względu na ryzyko niedoborów różnych składników odżywczych.*”

Zgodnie z informacjami przekazami w zleceniu MZ, we wskazaniu deficyt CACT w ramach importu docelowego sprowadzane są mieszanki o zmodyfikowanej zawartości kwasów tłuszczowych wzbogacone w MCT tj. Monogen, MCT Peptide oraz produkt MCT Oil. We wskazaniach chłonnokotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), zaburzenia gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia) oraz deficyt lipazy lipoproteinowej sprowadzany jest jedynie produkt MCT Oil. Natomiast brak jest innych produktów sprowadzanych we wskazaniu abetalipoproteinemia.

Ze względu fakt, iż olej MCT stosowany jest uzupełniająco do diety niskotłuszczowej, w tym również w terapii z zastosowaniem produktu Milupa Basic F nie został on uznany za komparator dla ocenianej interwencji. Natomiast produkty Monogen i MCT Peptide stanowią mieszanki złożone różniące się składem od produktu Milupa Basic F (produkt Milupa nie stanowi mieszanki wzbogaconej MCT), więc mogą nie stanowić odpowiednich komparatorów. Podsumowując, brak jest innych mieszanek beztłuszczowych o składzie zbliżonym do produktu Milupa Basic F dostępnych w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę powyższe, w ramach niniejszego raportu przyjęto, że alternatywną dla ocenianej terapią będzie brak stosowania leczenia opartego o preparaty beztłuszczowe/bardzo niskotłuszczowe.

### **Analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku przeglądu nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz prospektywnych lub retrospektywnych badań klinicznych dotyczących bezpośrednio oceny skuteczności produktu Milupa Basic F.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano dwa opisy przypadków (Uslu 2010 i Kose 2018), w których podano informację o zastosowaniu produktu Milupa Basic F odpowiednio u pacjenta z abetalipoproteinemią oraz u pacjenta z deficytem lipazy lipoproteinowej. Nie odnaleziono doniesień naukowych opisujących stosowanie produktu Milupa Basic F u pacjentów z deficytem CACT, chłonnokotokiem (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych) lub zaburzeniami gospodarki lipidowej.

Publikacja Uslu 2010 przedstawia opis leczenia 5-miesięcznego dziecka z abetalipoproteinemią, u którego przez pierwsze 3 miesiące terapii stosowano wysokie dawki witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, natomiast od 8. miesiąca życia wdrożono dietę beztłuszczową z wykorzystaniem produktu Milupa Basic F oraz suplementację niezbędnych kwasów tłuszczowych. Nie odnotowano wzrostu masy ciała po wdrożeniu leczenia dietetycznego. Stężenie transaminaz w osoczu było nieznacznie podwyższone, a stężenie lipidów w osoczu pozostawało ekstremalnie niskie. Dziecko zmarło w trakcie trwania badania, w wieku 13 miesięcy. Jednocześnie badania genetyczne wykazały na homozygotyczną postać abetalipoproteinemii wiążącą się z ciężkim przebiegiem.

W publikacji Kose 2018, po miesiącu od wprowadzenia ścisłej diety niskotłuszczowej przy zastosowaniu preparatu Milupa Basic F oraz preparatu bogatego w tłuszcze MCT (Pepti Junior, Nutricia) z suplementacją tłuszczów omega-3 u 10-miesięcznej dziewczynki z deficytem lipazy lipoproteinowej odnotowano spadek poziomu trójglicerydów poniżej 1000 mg/dL (wartość początkowa 4520 mg/dL). Pod koniec obserwacji pacjentka miała 2 lata i przy stosowaniu cały czas restrykcji dietetycznych, wykazano u niej średni poziom trójglicerydów wynoszący 785 mg/dL. U dziecka nie stwierdzono zapalenia trzustki.

Ze względu na fakt, iż mieszanki bez/niskotłuszczowe stosuje się wraz z preparatami uzupełniającymi MCT (średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe), dodatkowo w ramach analizy klinicznej przedstawiono również wyniki dla mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT oraz mieszanek niskotłuszczowych stosowanych wraz z suplementacją MCT. Odnalezione publikacje dotyczyły przede wszystkim preparatów Monogen (Nutricia), Liquigen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson Nutrition), Lipistart (Nestle). Jednocześnie, w części

zidentyfikowanych publikacji nie podano szczegółowych informacji z temat nazw i składów mieszanek wykorzystanych w terapii.

Wyniki odnalezionych doniesień wskazują, iż po zastosowaniu diety niskotłuszczowej z suplementacją MCT, poprawę stanu klinicznego obserwowano odpowiednio u wszystkich opisanych pacjentów z deficytem CACT (n=4), u 11 z 12 pacjentów z abetalipoproteinemią (u 2 dzieci opisanych w publikacjach Partin 1974 oraz Illingworth 1980 pomimo obserwowanej poprawy po rozpoczęciu leczenia dietetycznego, w trakcie dalszych lat terapii nastąpił rozwój marskości wątroby), u wszystkich 18 opisanych pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej (hipercholesterolemia i hipertriglicydemia) oraz u 16/17 opisanych pacjentów z deficytem lipazy lipoproteinowej (u jednego pacjenta, opisanego w publikacji Kose 2018 dieta niskotłuszczowej z suplementacją tłuszczu MCT i kwasów tłuszczowych omega-3 nie była wystarczająco przestrzegana, u dziecka zaczęto podawać świeżo mrożone osocze (10 ml/kg/dobę) przez 2 dni, po czym nastąpiła poprawa poziomu trójglicerydów, lipazy oraz amylazy. Zmieniono dietę, dziecko pozostało pod obserwacją na diecie niskotłuszczową, z poziomem trójglicerydów w osoczu pomiędzy 500-1000 mg/dl).

W odniesieniu do leczenia chłonnokotoku, w prospektywnym badaniu Izzard 2007, dietę o niskiej zawartości LCT z suplementacją Monogenu (mieszanka niskotłuszczowa wzbogacona MCT) wprowadzono u 6 pacjentów, a sam Monogen jako żywienie dojelitowe u 5 pacjentów. Pacjenci, u których stosowano jedynie Monogen wykazywali wcześniejsze zamknięcie przetoki w porównaniu do pacjentów, którzy żywieni byli dietą o obniżonej zawartości LCT suplementowaną Monogenem, tj. 5,8 (zakres 4-9) dnia vs 10 (zakres 5-26) dni. Średni czas zamknięcia przetoki w całej populacji pacjentów wyniósł 8,1 (zakres 4-26) dnia, średni czas leczenia wynosił 11,5 dnia. W chłonnokotoku występującym po operacjach kardiochirurgicznych w retrospektywnym badaniu Cormack 2004 spośród pacjentów żywionych Monogenem 14/18 (78%) miało odpowiedź na leczenie widoczną pod koniec 3 dnia. Czas trwania chłonnokotoku w grupie Monogenu wyniósł 2-36 dni.

U wszystkich pacjentów z chłonnokotkiem (n=8) analizowanych w ramach włączonych opisów przypadków, raportowano uzyskanie poprawy oraz brak nawrotu wysięku po zastosowaniu mieszanek niskotłuszczowych wzbogaconych MCT (Sykes 2012, Harman 2017, Brown 2018, Sivayoganathan 2013, Khan 2011).

### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu Milupa Basic F.

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

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu Milupa Basic F dla 9-14 pacjentów, wydatki płatnika wyniosą od ok. 7,4 tys. PLN do ok. 11,4 tys. PLN rocznie.

Należy mieć na uwadze ograniczenia powyższych oszacowań, polegające przede wszystkim na przyjęciu liczby opakowań produktu Milupa Basic F sprowadzanych dla 1 pacjenta w ocenianych wskazaniach na podstawie danych z 2013 - 2014 r. dotyczących rozpoznania hipertriglicydemia. Niepewnością cechują się również dane w zakresie uwzględnionej liczebności populacji docelowej.

## 9. Źródła

### Rekomendacje kliniczne

- ACR 2016** American College of Radiology, Expert Panel on Vascular Imaging and Interventional Radiology. ACR Appropriateness Criteria Chylothorax Treatment Planning. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S118-S126.
- ADA 2010** American Dietetic Association. Nutrition Interventions for Children with Special Health Care Needs. Third Edition, 2010.
- BIMDG 2020** British inherited Metabolic Disease Group. Management of newborn babies with a family history of a fatty acid oxidation disorder (even if only suspected). 2020
- Burnett 2018** Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Abetalipoproteinemia. 2018 Oct 25. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- ESC/EAS 2019** 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* (2020) 41, 111-188 ESC/EAS GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Lee 2013** J. Lee, R. A. Hegele. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*, SSIEM and Springer Science+Business Media Dordrecht 2013. DOI 10.1007/s10545-013-9665-4
- PTK 2011** Wytuczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach Grupa Robocza do spraw postępowania w dyslipidemiach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe (EAS). Opracowane przy specjalnym udziale Europejskiego Towarzystwa Prewencji Sercowo-Naczyniowej i Rehabilitacji. Tłumaczenie: lek. Paweł Stasiowski. *Kardiologia Polska* 2011; 69, supl. IV: 143–200 ISSN 0022–9032
- PTK 2018** Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopocka Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo–Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018, tom 15, nr 4, 199–210.
- Romanowicz 2018** Anna Romanowicz, Andrzej Sołtyszewski, Ireneusz Haponiuk, Maciej Chojnicki, Mariusz Steffens, Konrad Paczkowski. Chłonnokot u pacjentów z wrodzonymi wadami serca w przebiegu leczenia kardiologicznego i kardiochirurgicznego. *Folia Cardiologica* 2018, tom 13, nr 4, strony 359–366. DOI: 10.5603/FC.2018.0078
- SFEL 2013** Myśliwiec M, Walczak M, Malecka-Tendera E, et. al., Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych, *Kardiologia Polska* 2013; 71, 10: 1099–1105; DOI: 10.5603/KP.2013.0276
- Yamada 2018** Kenji Yamada, Takeshi Taketani. Management and diagnosis of mitochondrial fatty acid oxidation disorders: focus on very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. 2018. *Journal of Human Genetics* (2019) 64:73–85 <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0527-7>

### Badania pierwotne

- Akesson 2016** Akesson L. et al., Lipoprotein lipase deficiency presenting with neonatal perianal abscesses, *BMJ*, 2016, doi:10.1136/bcr-2015-212587
- Al-Hertani 2010** Al-Hertani W., A puzzling case of carnitine-acylcarnitine translocase (CACT) deficiency, diagnosed on newborn screening. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2010; Conference(var.pagings):S58.
- Arrigo 2011** Arrigo S., Severe malnutrition with acholic stools: It is not always a liver disease. *Digestive and Liver Disease* 2011; Conference(var.pagings):S419.
- Bardugo 2014** Bardugo A, Carlin E, Demarini S, Faletra F, Colonna F. A neonate with a 'milky' blood. What can it be? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Nov;99(6):F514. doi: 10.1136/archdischild-2014-305940
- Brown 2018** Brown LW, et al. Individualised dietary treatment of congenital chylothorax. *European Respiratory Journal* 2018;52(Supplement 62)
- Cormack 2004** Cormack BE, et al. Use of Monogen for pediatric postoperative chylothorax. *Annals of Thoracic Surgery* 2004;77(1):301-305
- Feoli-Fonseca 1998** Feoli-Fonseca J., et al., Familial lipoprotein lipase deficiency in infancy: Clinical, biochemical, and molecular study, *The journal of pediatrics*, 1998
- Gunduz 2013** Gunduz M., The importance of the diet in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy with type 1 hyperlipoproteinemia. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013; Conference(var.pagings):S307.
- Harman 2014** Harman K, et al. Late presentation of lymphatic abnormalities in a child with noonan syndrome and a R1T1 mutation. *Canadian Journal of Respiratory Critical Care and Sleep Medicine* 2017;1(2):106-107
- Illingworth1980** Illingworth DR, Connor WE, Miller RG (1980) Abetalipoproteinemia. Report of two cases and review of therapy. *Arch Neurol* 37:659–662
- Izzard 2007** Izzard ME, et al. The use of monogen in the conservative management of chylous fistula. *Otolaryngology -Head and Neck Surgery* 2007;136(4 SUPPL.):S50-S53

**Khan 2011** Khan A, et al. A rare occurrence of congenital chylothorax in siblings. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2011;47(SUPPL. 1):87

**Kose 2018** Kose E., Severe hyperchylomicronemia in two infants with novel APOC2 gene mutation. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2018; 31(11):1289-1293.

**MacDonald 2018** MacDonald A, et al. The safety of Lipistart, a medium-chain triglyceride based formula, in the dietary treatment of long-chain fatty acid disorders: A phase i study. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2018;31(3):297-304

**Muller 1977** Muller DP, Lloyd JK, Bird AC. Long-term management of abetalipoproteinaemia. Possible role for vitamin E. *Arch Dis Child.* 1977 Mar;52(3):209-14.

**Ng 2001** Ng PC: Deceptive hyperbilirubinaemia in a newborn with familial lipoprotein lipase deficiency. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2001

**Partin 1974** Partin JS, Partin JC, Schubert WK, McAdams AJ. Liver ultrastructure in abetalipoproteinemia: Evolution of micronodular cirrhosis. *Gastroenterology.* 1974 Jul;67(1):107-18

**Patterson 2014** Patterson JK, Esch M, Stephens JR. An unusual cause of failure to thrive in an infant with vomiting and elevated transaminases. *Clin Pediatr (Phila).* 2014 Nov;53(13):1299-301.

**Sivayoganathan 2013** Sivayoganathan S, et al. Before and after photo presentation -congenital chylothorax. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2013;49(SUPPL. 2):83-8

**Sykes 2012** Sykes JA, et al. Early repair of large infant ventricular septal defect despite respiratory syncytial virus-induced respiratory failure with postrepair chylous pericardial effusion requiring pleuropericardial window: A case report and review of the literature. *Pediatric Emergency Care* 2012;28(10):1072-1077

**Uslu 2010** Uslu N, Gürakan F, Yüce A, Demir H, Tarugi P. Abetalipoproteinemia in an infant with severe clinical phenotype and a novel mutation. *Turk J Pediatr.* 2010 Jan-Feb;52(1):73-7.

**Yavas 2017** Yavas AK., A rare cause of newborn hypoglycemia and hyperammonemia: CACT deficiency. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2017; Conference(pp 234):January-December.

**Yilmaz 2016** Yilmaz BS, Mungan NO, Di Leo E, Magnolo L, Artuso L, Bernardis I, Tumgor G, Kor D, Tarugi P. Homozygous familial hypobetalipoproteinemia: A Turkish case carrying a missense mutation in apolipoprotein B. *Clin Chim Acta.* 2016 Jan 15;452:185-90.

**Yin 2016** Yin HY, Warman R, Suh EH, Cheng AM. Exceptionally elevated triglyceride in severe lipemia retinalis. *Int Med Case Rep J.* 2016 Oct 21;9:333-336. doi: 10.2147/IMCRJ.S118594. PMID: 27799830; PMCID: PMC5085280.

#### Pozostałe publikacje

**Balasubramanian 2020** Balasubramanian S., et al., Lipoprotein Lipase Deficiency, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560795/>

**Grabiński 2007** Grabiński M., et al., Hiperlipidemie u dzieci, *Adv Clin Exp Med* 2007, 16, 1, 165–171

**Junaid 2020** Junaid Z., et al., Abetalipoproteinemia, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513355/>

**Kwiendacz 2017** Kwiendacz H., et al., Hipobetalipoproteinemia i abetalipoproteinemia a stłuszczenie wątroby, *Hepatology* 2017; 17: 54–58, DOI: <https://doi.org/10.5114/hepatologia.2017.67948>

**NORD 2018** National Organization for Rare Disorders, Abetalipoproteinemia, 2018, <https://rarediseases.org/rare-diseases/abetalipoproteinemia/>

**NORD 2019** National Organization for Rare Disorders, Familial Lipoprotein Lipase Deficiency, 2019, <https://rarediseases.org/rare-diseases/familial-lipoprotein-lipase-deficiency/>

**Orphanet 159** [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=3343](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=3343) (data dostępu 9.04.2021 r.)

**Orphanet 264688** [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=20110](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=20110) data dostępu 9.04.2021 r.)

**Raport Agencji AOTM-OT-431-20/2014** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Basic-F (dieta eliminacyjna), proszek à 600 g we wskazaniu: Hipertriglicydemia Hiperamonemia Hipoapolipoproteinemia Chylotorax (obecność płynu w jamie opłucnowej), Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Nr: OT-431-20/2014. AOTM, Warszawa 13 sierpnia 2014 r.

**Raport Agencji OT.4311.18.2018** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, L-Carnitine Crystalline, proszek à 1 g, we wskazaniach: acyduria glutarowa typu I, acyduria izowalerianowa, acyduria metylmalonowa, acyduria propionowa, 3-metylokrotonyloglicynuria, deficyt CACT, zespół MELAS, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.18.2018. ATOMiT, Warszawa 26 kwietnia 2018 r.

**Romanowicz 2018** Romanowicz A, I in. Chłonnokotok u pacjentów z wrodzonymi wadami serca w przebiegu leczenia kardiologicznego i kardiologicznego. *Folia Cardiologica* 2018, 13 (\$): 359-66.

**Ulotka Milupa Basic F** <https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/basic-diaeten/milupa-basic-f/> (data dostępu 12.04.2021 r.)

- Wolski 2017** Wolski M, I in. Chłonkotok piersiowy jako powód do operacyjnego leczenia wrodzonej artezji przełyku i wrodzonej przepukliny przeponowej. *Pediatr Pol* 2017, 92 (6):687-91.
- Raport Agencji OT.4311.6.2019** Monogen, proszek á 400g we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD; deficyt CACT; chłonkotok (w tym stan po zabiegach kardiochirurgicznych), choroba Leśniowskiego-Crohna, mitochondrialna kardiomiopatia z deficytem kompleksu I łańcucha oddechowego; naczyniakowatość limfatyczna jelita cienkiego
- Watts 2020** Watts GF, Catapano AL, Masana L, Zambon A, Pirillo A, Tokgözoğlu L. Hypercholesterolemia and cardiovascular disease: Focus on high cardiovascular risk patients. *Atheroscler Suppl.* 2020 Dec;42:e30-e34.
- Miller 2021** Miller DM, Gaviglio A, Zierhut HA. Development of an Implementation Framework for Overcoming Underdiagnoses of Familial Hypercholesterolemia in the USA. *Public Health Genomics.* 2021 Apr 14:1-13
- Wiegman 2015** Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, Ose L, Averna M, Boileau C, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Defesche JC, Descamps OS, Hegele RA, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Masana L, Nordestgaard BG, Pajukanta P, Parhofer KG, Raal FJ, Ray KK, Santos RD, Stalenhoef AF, Steinhagen-Thiessen E, Stroes ES, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A, Wiklund O; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015 Sep 21;36(36):2425-37.



## 10. Załączniki

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Medline (data wyszukiwania: 06.04.2021)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
12	#10 and #11	541
11	Infant[MeSH] OR Infant* OR infancy OR Newborn* OR Baby* OR Babies OR Neonat* OR Preterm* OR Prematur* OR Postmatur* OR Child[MeSH] OR Child* OR Schoolchild* OR School age* OR Preschool* OR Kid or kids OR Toddler* OR Adolescent[MeSH] OR Adoles* OR Teen* OR Boy* OR Girl* OR Minors[MeSH] OR Minors* OR Puberty[MeSH] OR Pubert* OR Pubescen* OR Prepubescen* OR Pediatrics[MeSH] OR Paediatric* OR Paediatric* OR Peadiatric* OR Schools[MeSH] OR Nursery school* OR Kindergar* OR Primary school* OR Secondary school* OR Elementary school* OR High school* OR Highschool*	7,318,174
10	Search: #1 and #8	1,173
8	Search: #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	37,489
7	(((((lipoprotein lipase deficiency[Title/Abstract]) OR (Hyperlipoproteinemia[Title/Abstract])) OR (Chylomicronemia[Title/Abstract])) OR ("Hyperlipoproteinemia Type I"[Mesh])) OR (lpl deficiency[Title/Abstract]))	4,123
6	Search: ((((((Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency[Title/Abstract])) OR (CACT Deficiency[Title/Abstract])) OR (Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency[Title/Abstract]) OR ("Carnitine-Acylcarnitine Translocase Deficiency" [Supplementary Concept])) OR (CACT[Title/Abstract]))	378
5	Search: ((Hypertriglyceridemia[Title/Abstract]) OR (Hypertriglyceridemias[Title/Abstract])) OR ("Hypertriglyceridemia"[Mesh])	15,037
4	Search: (((Hypercholesterolemia[Title/Abstract]) OR (Hypercholesteremias[Title/Abstract])) OR (Hypercholesteremia[Title/Abstract])) OR ("Hypercholesterolemia"[Mesh])	42,938
3	Search: (((((((Abetalipoproteinemia[Title/Abstract]) OR (Bassen-Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR (Bassen Kornzweig Disease[Title/Abstract])) OR (Betaliipoprotein Deficiency Disease[Title/Abstract])) OR (Betaliipoprotein Deficiency Diseases[Title/Abstract])) OR (Bassen-Kornzweig Syndrome[Title/Abstract])) OR (Disease, Betaliipoprotein Deficiency[Title/Abstract])) OR ("Abetalipoproteinemia"[Mesh])	726
2	Search: ("Chylothorax"[Mesh] AND "Chylothorax, congenital" [Supplementary Concept]) OR ((chylothorax[Title/Abstract]) OR (lymphorrhoea[Title/Abstract]))	3,935
1	Search: (((((((Diet, Fat-Restricted[Title/Abstract]) OR (Diet, Fat Restricted[Title/Abstract])) OR (fat free[Title/Abstract])) OR (low fat[Title/Abstract])) OR (fat restricted[Title/Abstract])) OR (fat-restricted[Title/Abstract])) OR ("Diet, Fat-Restricted"[Mesh])) OR ((Basic f[Title/Abstract]) OR (milupa[Title/Abstract]))	21,975

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 6.04.2021)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(Diet, Fat-Restricted or Fat Restricted or fat free or low fat or fat restricted or fat-restricted).ab,kw,ti.	29406
2	(milupa or basic f).ab,kw,ti.	52
3	exp low fat diet/	10640
4	1 or 2 or 3	33867
5	exp chylothorax/	5982
6	(chylothorax or lymphorrhoea).ab,kw,ti.	5100
7	5 or 6	6916
8	exp abetalipoproteinemia/	686
9	(Abetalipoproteinemia or Bassen-Kornzweig Disease or Betaliipoprotein Deficiency Disease or Bassen-Kornzweig Syndrome or Disease, Betaliipoprotein Deficiency).ab,kw,ti.	471

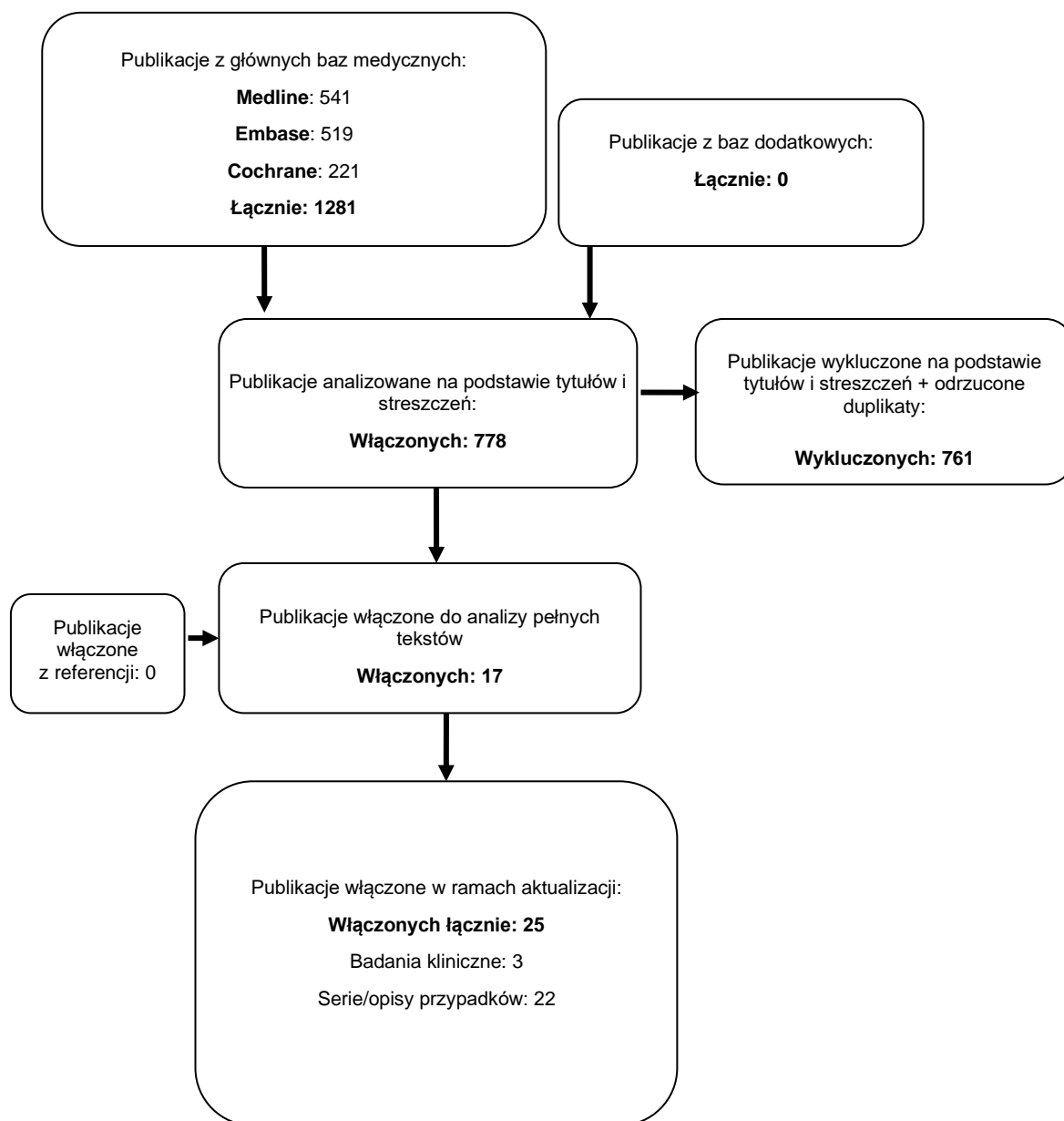
10	8 or 9	806
11	(Hypercholesterolemia or Hypercholesteremias or Hypercholesteremia).ab,kw,ti.	40083
12	exp hypercholesterolemia/	73319
13	exp hypertriglyceridemia/	28048
14	(Hypertriglyceridemia or Hypertriglyceridemias).ab,kw,ti.	17563
15	11 or 12	81252
16	13 or 14	32204
17	(lipoprotein lipase deficiency or Hyperlipoproteinemia or Chylomicronemia or Hyperlipoproteinemia Type I or lpl deficiency).ab,kw,ti.	5026
18	exp hyperlipoproteinemia type 1/	1067
19	17 or 18	5465
20	(Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency or CACT Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency or CACT).ab,kw,ti.	392
21	exp carnitine acyltransferase/	251
22	20 or 21	628
23	7 or 10 or 15 or 16 or 19 or 22	117642
24	4 and 23	2135
25	(Infant or infan* or newborn or newborn* or new-born* or baby or baby* or babies or neonat* or perinat* or postnat* or child or child* or schoolchild* or schoolchild or school child or school child* or kid or kids or toddler* or adolescent or adoles* or teen* or boy* or girl* or minors or minors* or underag* or under ag* or juvenil* or youth* or kindergar* or puberty or puber* or pubescen* or prepubescen* or prepuberty* or pediatrics or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or schools or nursery school* or preschool* or pre school* or primary school* or secondary school* or elementary school* or elementary school or high school* or highschool* or school age or schoolage or school age* or schoolage* or infancy or schools, nursery or infant, newborn).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	4745399
26	24 and 25	519

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 6.04.2021)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Basic f OR milupa):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	557
#2	MeSH descriptor: [Diet, Fat-Restricted] explode all trees	975
#3	(Diet, Fat Restricted OR Diet, Fat Restricted OR Diet, fat free OR Diet, low fat):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10123
#4	#1 or #2 or #3	10675
#5	(Chylothorax, congenital OR chylothorax OR lymphorrhea):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	131
#6	MeSH descriptor: [Chylothorax] explode all trees	8
#7	#5 or #6	131
#8	(Carnitine-Acylcarnitine Carrier Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Carrier Deficiency or CACT Deficiency or Carnitine Acylcarnitine Translocase Deficiency or CACT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	112
#9	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#10	#8 and #9	0

#11	(Abetalipoproteinemia or Bassen Kornzweig Disease or Betalipoprotein Deficiency Disease or Bassen Kornzweig Syndrome or Disease, Betalipoprotein Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#12	MeSH descriptor: [Abetalipoproteinemia] explode all trees	2
#13	#11 or #12	5
#14	(Hypercholesterolemia or Hypercholesteremias or Hypercholesteremia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7732
#15	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] explode all trees	3486
#16	#14 or #15	7732
#17	(Hypertriglyceridemia or Hypertriglyceridemias):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2063
#18	MeSH descriptor: [Hypertriglyceridemia] explode all trees	740
#19	#17 or #18	2128
#20	(lipoprotein lipase deficiency or Hyperlipoproteinemia or Chylomicronemia or lpl defciency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1408
#21	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type I] explode all trees	18
#22	#20 or #21	1408
#23	#7 or #10 or #13 or #16 or #19 or #22	10345
#24	#4 and #23	805
#25	Infant OR infan* OR newborn OR newborn* OR new-born* OR baby OR baby* OR babies OR neonat* OR perinat* OR postnat* OR child OR child* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR kid OR kids OR toddler* OR adolescent OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR minors* OR underag* OR under ag* OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puberty OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepuberty* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR schools OR nursery school* OR preschool* OR pre school* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR elementary school OR high school* OR highschool* OR school age OR schoolage OR school age* OR schoolage* OR infancy OR schools, nursery OR infant, newborn	452782
#26	#24 and #25	221

## 10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Milupa Basic f



## 10.3. Skład ocenianych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego

Tabela 19. Skład produktu Milupa Basic F na podstawie danych producenta dostępnych na stronach internetowych

Składnik	Milupa Basic F
<b>Wartości odżywcze/ 100 g proszku</b>	
<b>Wartość energetyczna</b>	383 kcal
<b>Białko</b>	14,1 g
<b>Węglowodany:</b>	80,3 g

<b>Składnik</b>	<b>Milupa Basic F</b>
- w tym cukry	39,5 g
- w tym laktoza	38,2 g
<b>Tłuszcze</b>	0,65 g
- w tym nasycone	0,49 g
- w tym jednonienasycone	0,14 g
- w tym wielonienasycone	0,02 g
<b>Kwas linolowy</b>	0,01 g
<b>Białko</b>	14,1 g
<b>Sól</b>	0,40 g
<b>Witaminy i minerały/ 100 g proszku</b>	
wit. A	485 µg
wit. D <sub>3</sub>	8,79 µg
wit. E	5,54 mg
wit. K	20,8 µg
wit. C	57,3 mg
wit. B <sub>1</sub>	0,42 mg
<b>Ryboflawina (B<sub>2</sub>)</b>	0,71 mg
<b>Niacyna</b>	4,16 mg
<b>Kwas pantotenowy</b>	2,44 mg
wit. B <sub>6</sub>	0,31 mg
<b>Kwas foliowy</b>	53,8 µg
wit. B <sub>12</sub>	1,19 µg
<b>Biotyna</b>	13,0 µg
wit. B <sub>8</sub>	90,2 mg
wit. B <sub>4</sub>	80,7 mg
<b>Mikroelementy/ 100 g proszku</b>	
<b>Sód</b>	159 mg
<b>Potas</b>	415 mg
<b>Chlor</b>	245 mg
<b>Wapń</b>	428 mg
<b>Fosfor</b>	265 mg
<b>Magnez</b>	36,3 mg
<b>Makroelementy/ 100 g proszku</b>	
<b>Żelazo</b>	6,95 mg
<b>Miedź</b>	0,36 mg
<b>Cynk</b>	3,67 mg
<b>Mangan</b>	0,038 mg
<b>Molibden</b>	23,1 µg
<b>Selen</b>	13,5 µg
<b>Chrom</b>	12,0 µg
<b>Jod</b>	61,3 µg
<b>Inne składniki</b>	
<b>L-karnityna</b>	6,88 mg

<b>Składnik</b>	<b>Milupa Basic F</b>
<b>Tauryna</b>	6,25 mg
<b>Osmolarność</b>	
<b>Mosm/kg H<sub>2</sub>O</b>	260 Mosm/kg H <sub>2</sub> O

<https://www.nutricia-metabolics.de/produkte/produkte-fuer-seltene-stoffwechselstoerungen/basic-diaeten/milupa-basic-f/> (data dostępu: 09.04.2021 r.)