



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

**MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml**  
**we wskazaniach:**

deficyt LCHAD; deficyt VLCAD; deficyt dehydrogenazy pirogronianu; zespół jelitowej ucieczki białka; wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych; deficyt CPT1; deficyt MTP; hipertrójglicerydemia; acyduria malonowa; acyduria metylomalonowa; zespół Alagille'a; wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG; chłonkotok; niedobór lipazy lipoproteinowej; cytrulinemia typu II; deficyt CACT.

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.13.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.6.2018)

Data ukończenia: 26 maja 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>14</b>
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	14
3.2. Opis badań włączonych do analizy .....	15
3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	17
3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	21
3.5. Podsumowanie .....	21
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>22</b>
<b>5. Podsumowanie .....</b>	<b>23</b>
<b>6. Źródła.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	27

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 1398 z późn. zm.) oraz w związku z 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, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.6.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 (nr w BIP 22/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 27/2018 (nr w BIP 22/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach:

- deficyt LCHAD
- deficyt VLCAD
- zespół jelitowej ucieczki białka
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu
- deficyt CACT
- deficyt CPT1
- deficyt MTP
- hipertrójglicydemia
- hipobetalipoproteinemia
- niedobór lipazy
- acyduria malonowa
- zespół Alagille'a
- zespół Miloroy'a
- powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu<sup>1</sup> w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo, pismem z dnia 22.04.2021 r., PLD.45341.359.2021.1.SG, 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, z późn. zm.), oprócz wymienionych powyżej wskazań, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml w następujących wskazaniach nie wymienionych w poprzednim zleceniu MZ:

- acyduria metylomalonowa,
- wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG,
- chłonkotok,
- cytrulinemia typu II.

Poniżej zamieszczono ich krótki opis wraz ze sposobem leczenia.

### Acyduria metylomalonowa

Acyduria metylomalonowa (ang. methylmalonic aciduria, MMA), jest chorobą dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Należy do grupy wrodzonych wad metabolizmu aminokwasów i skutkuje zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu. U dzieci objawy najczęściej pojawiają się już w pierwszych dniach, najpóźniej po kilku tygodniach życia. Zalicza się do nich: wymioty, odwodnienie, brak apetytu, brak przyrostu masy ciała, senność (zdarza się, że zapadają w śpiączkę), zwiotczenie ciała, drgawki. W przypadku

<sup>1</sup> w zleceniu MZ z dnia 22.04.2021 r., PLD.45341.359.2021.1.SG do niniejszego opracowania nie wymieniono następujących wskazań: hipobetalipoproteinemia, zespół Miloroy'a

długotrwałych powikłań obserwuje się: niepełnosprawność intelektualną, choroby nerek, zapalenie trzustki. Bez leczenia choroba może prowadzić do śpiączki i śmierci. Późne przypadki MMA mogą wystąpić w każdym wieku (okresie niemowlęcym, dzieciństwie lub nawet później) i mają bardzo zróżnicowany obraz kliniczny.

Ponieważ choroba związana jest z epizodami dekompensacji metabolicznej, czyli nagłymi pogorszeniami stanu zdrowia, konieczne jest jak najszybsze rozpoczęcie leczenia. Polega ono na ustabilizowaniu stanu pacjenta poprzez wstrzymanie podaży białka, podanie glukozy i ewentualnie karnityny oraz wyrównanie zaburzeń jonowo-gazometrycznych. U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie witaminą B12 stosuje się również hydroksykobalaminę. Epizodom dekompensacji towarzyszy hiperamonemia, przy której wytyczne rekomendują podanie tzw. wymiataczy amoniaku (benzoesanu sodu, fenylomaślanu sodu, octanu fenylu) lub rozważenie podania kwasu kargluminowego. Jeżeli nie jest możliwe ustabilizowanie poziomu amoniaku we krwi konieczne jest rozpoczęcie dializowania. Po ustabilizowaniu stanu pacjenta konieczne jest prowadzenie przez niego ścisłej diety, która polega na minimalizacji spożycia białka naturalnego, włączenie mieszanek zawierających jego suplement oraz podawanie karnityny. W bardzo ciężkich przypadkach wykonuje się przeszczep wątroby i/lub nerki.

Źródło: raport OT.422.45.2018

### Cytrulinemia

Cytrulinemia wynika z deficytu syntazy kwasu argininobursztynowego, w której dochodzi do gromadzenia się cytruliny. Jest autosomalnym recesywnie dziedzicznym zaburzeniem metabolizmu cyklu mocznikowego i detoksykacji amoniaku charakteryzującym się podwyższonym stężeniem cytruliny i amoniaku w surowicy. Choroba ma wiele objawów, w tym noworodkową encefalopatię hiperamonemiczną z letargiem, napadami padaczkowymi i śpiączką; zaburzenia czynności wątroby we wszystkich grupach wiekowych; epizody hiperamonemii i objawów neuropsychiatrycznych u dzieci lub dorosłych. W niektórych przypadkach choroba może przebiegać bezobjawowo (wykrycie w programach badań przesiewowych noworodków).

W hiperamonemiach wrodzonych skuteczność leczenia warunkowana jest jego wczesnym wdrożeniem, koniecznie przed wystąpieniem śpiączki. Terapia ma na celu jak najszybszą eliminację amoniaku z organizmu, co warunkuje zminimalizowanie ryzyka uszkodzeń OUN i zgonu. Najefektywniejsza metoda to hemodializa. Inne to uruchomienie alternatywnych dróg metabolicznych przez dożylnie podanie benzoesanu sodu i fenylomaślanu oraz dożylnego preparatu argininy. Należy pamiętać o ograniczeniu białka w diecie przy zachowaniu wysokiej liczby kalorii w postaci stężonej glukozy i lipidów oraz suplementacji niezbędnych aminokwasów. W pewnych przypadkach można rozważyć transplantację wątroby, ew. z wcześniejszym przeszczepem komórek wątroby.

### Chłonnokotok

Chłonnokotok – wysięk opłucnowy utworzony przez chłonkę – jest rzadkim powikłaniem rozległych zabiegów operacyjnych w obrębie klatki piersiowej, jak również wrodzonym schorzeniem noworodków lub konsekwencją procesów rozrostowych w obrębie klatki piersiowej.

Leczenie chłonnokotoku jest przede wszystkim ukierunkowane na leczenie choroby podstawowej, która jest przyczyną wysięku oraz usunięcie mechanicznych konsekwencji istnienia zbiornika płynowego. Możliwe jest zastosowanie leczenia zachowawczego i/lub chirurgicznego.

Postępowaniem z wyboru jest drenaż jamy opłucnej przy jednoczesnym prowadzeniu całkowitego żywienia pozajelitowego, w celu zmniejszenia wytwarzania chłonki. Możliwe jest również włączenie farmakoterapii somatostatyną (lub jej analogiem – oktreotydem) oraz wprowadzenie diety ubogotłuszczowej wzbogaconej o średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (tzw. mieszanki MCT), które nie są transportowane z chłonką.

Leczenie operacyjne jest wskazane w przypadku nieustępującego wypływu chłonki mimo zastosowania leczenia farmakologicznego i żywieniowego, bądź gdy następuje znaczne pogorszenie stanu pacjenta. Najskuteczniejsze jest podwiązanie uszkodzonego naczynia chłonnego w miejscu uwidocznienia przecieku lub bezpośrednio podwiązanie przewodu piersiowego.

W okresie zdrowienia konieczne jest całkowite żywienie pozajelitowe, które zmniejsza produkcję chłonki lub stosowanie doustnej diety ubogotłuszczowej z suplementacją średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Źródło: OT.4311.14.2019

### Wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG

PMM2-CDG jest najczęstszą postacią wrodzonych zaburzeń N-glikozylacji i charakteryzuje się dysfunkcją mózdzku, nieprawidłowym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej, odwróceniem brodawek sutkowych, zezem i hipotonią. Niemowlęta zwykle rozwijają ataksję, opóźnienie psychomotoryczne i objawy pozaneurologiczne,

w tym zaburzenia rozwoju, enteropatię, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia krzepnięcia. Dochodzi również do zajęcia serca i nerek. Fenotyp jest jednak bardzo zmienny i obejmuje zarówno niemowlęta, które umierają w pierwszym roku życia, jak i osoby dorosłe z łagodnymi objawami.

Leczenie ma charakter objawowy.

Źródło: Lipiński 2020

Do pisma zlecającego nr PLD.45341.359.2021.1.SG dołączono zestawienie dotyczące refundacji produktów leczniczych we wskazaniach wymienionych powyżej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie - refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml w roku 2020.**

Lp.	Wskazanie	Liczebność populacji	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację [butelki]	Kwota, na jaką wydano zgodę na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śspspż sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
1	deficyt LCHAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 68</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 105</li> </ul>	1462	84 050,38	Lipistart Liquigen MCT Procal Monogen
2	deficyt VLCAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 24</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 40</li> </ul>	407	23 398,43	Lipistart Liquigen MCT Procal Monogen
3	deficyt dehydrogenazy pirogronianu	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 3</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 5</li> </ul>	57	3 276,93	Liquigen MCT Procal
4	zespół jelitowej ucieczki białka	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 6</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 10</li> </ul>	117	6 726,33	brak
5	wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 7</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 7</li> </ul>	44	2 529,56	brak

6	deficyt CPT1	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 2</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 4</li> </ul>	67	3 851,83	brak
7	deficyt MTP	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2</li> </ul>	18	1 034,82	brak
8	hipertrójglicerydemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 3</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 3</li> </ul>	43	2 472,07	brak
9	acyduria malonowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1</li> </ul>	7	402,43	brak
10	acyduria metylomalonowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1</li> </ul>	6	344,94	Basic-p Isoleucine Hydroksykobolamina MMA PA Anamix Junior MMA PA Cooler 15 MCT Procal Valine
11	zespół Alagille'a	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1</li> </ul>	3	172,47	brak
12	wrodzone zaburzenie g1 kozytacji typu 1a - PMM2-CDG	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2</li> </ul>	3	172,47	brak

13	chłonkotok	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1</li> </ul>	2	114,98	Milupa Basic-F
14	niedobór lipazy lipoproteinowej	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1</li> </ul>	5	287,45	brak
15	cytrulinemia typu II	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 2</li> </ul>	6	344,94	brak
16	deficyt CACT	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach: 1</li> <li>➤ liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków: 1</li> </ul>	3	172,47	brak

Ponadto w zleceniu podano informację, iż cena środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml wynosi 57,49 zł, jest to szacunkowa cena netto sprzedaży leku do apteki, zawierająca marżę hurtową (dane nt. ceny środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego pochodzą z raportów ZSMOPL z dnia 27.02.2020 r.).



## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 12-13.05.2021 przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku oraz odnalezienie wytycznych dla nowych wskazań wymienionych w zleceniu MZ (acyduria metylomalonowa, wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG, chłonkotok, cytrulinemia typu II).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
  - Turning Research into Practice –TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
  - National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką i gastroenterologią:
- Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>);
  - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>);
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN, <http://www.espghan.org/>;
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism ESPEN, (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>);
  - North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, NASPGHAN (<https://naspghan.org/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
- Mitochondrial Medicine Society(MMS), (<http://www.mitosoc.org/>);
  - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), (<http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
  - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), (<https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>);
- strony neurologicznych towarzystw naukowych:
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych (PTND), (<https://ptnd.pl/>);
  - International League Against Epilepsy (ILAE), (<https://www.ilae.org/>);
  - Child Neurology Society (CNS), (<https://www.childneurologysociety.org/>);
  - American Academy of Neurology (AAN), (<https://www.aan.com/>);
  - European Paediatric Neurology Society (EPNS), (<https://www.epns.info/>);
- strony kardiologicznych i kardiochirurgicznych towarzystw naukowych:
- Polskie Towarzystwo Kardio-Torakochirurgów (PTKT), (<https://ptkt.pl/>);
  - Sekcja Kardiologii Dziecięcej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, (<http://www.dzieci.ptkardio.pl/>);
  - Association For European Paediatric And Congenital Cardiology (AEPC), (<https://www.aepc.org/training>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency guidelines, LCHAD guidelines, long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency guidelines, mitochondrial trifunctional protein deficiency guidelines, carnitine palmitoyltransferase i deficiency guidelines, CPT 1 deficiency guidelines, hypertriglyceridemia guidelines, protein losing enteropathy guidelines, pyruvate dehydrogenase deficiency guidelines, cardiac surgery guidelines, Alagille syndrome guidelines, malonic aciduria guidelines, lipoprotein lipase deficiency guidelines, carnitine acylcarnitine translocase deficiency guidelines, CACT deficiency guidelines, Methylmalonic Aciduria guidelines, Congenital disorder of glycosylation type 1A guidelines, Chylolthorax guidelines, Congenital disorder of glycosylation type 1A guidelines, Citrullinemia guidelines, MCT oil guidelines, medium chain triglycerides guidelines.

Przeszukano również opracowania Agencji, które dotyczyły zleconych wskazań. Poniżej zamieszczono wytyczne opublikowane po publikacji poprzedniego opracowania dotyczącego MCT Oil (nr: OT.4311.6.2018) oraz wytyczne dla nowych wskazań (bez daty odciążenia).

**Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (aktualizacja)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne 2020 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Kwasy tłuszczowe i ich potencjalnie toksyczne pochodne są gromadzone z powodu niedoboru jednego z enzymów uczestniczących w mitochondrialnym utlenianiu kwasów tłuszczowych. Oksydacja taka ma miejsce przy długotrwałym głodzeniu i/lub w okresach wzmożonego zapotrzebowania (gorączka, stres), gdy produkowana energia pochodzi ze spalania tłuszczów.(...)</p> <p>Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy <b>o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT)</b>, co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w <b>MCT</b> – Lipistart (Vitafo), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Babilonpepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub <b>MCT Oil</b> (SHS International).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p><b>BIMDG 2020 (Wielka Brytania)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne leczenie noworodków z rodzinną historią zaburzeń oksydacji kwasów tłuszczowych (w tym LCHAD, VLCAD, CPT I, CACT).</p> <p>Leczenie zwykle obejmuje dietę niskotłuszczową, częste karmienie i dostarczanie dużej ilości glukozy podczas ostrej fazy choroby, doustnie lub dożylnie. <b>Triglicerydy o średniej długości łańcucha (MCT)</b> są korzystne w przypadku niedoborów LCHAD i VLCAD. 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 których większość długołańcuchowych tłuszczów zastąpiono <b>MCT</b> (np. Monogen lub Lipistart).</p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>SERN i GMDI 2019 (Stany Zjednoczone i Świat)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Terapia niedoboru VLCAD zależy od stopnia niedoboru enzymu i zazwyczaj opiera się na ograniczeniu długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w diecie, suplementacji <b>średniołańcuchowych triglicerydów</b> oraz unikaniu zbyt długich przerw w jedzeniu.</p> <p>Wszyscy chorzy z potwierdzonym rozpoznaniem VLCAD powinni unikać długotrwałych przerw w jedzeniu, bez względu na ciężkość choroby. Sugerowana przerwa pomiędzy posiłkami jest różna w zależności od wieku pacjenta. Noworodki powinny być karmione w odstępach 3-4 godzinnych. Przerwa nocna w żywieniu niemowląt w wieku 9-12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 8-10 godzin. Maksymalna przerwa nocna u dzieci powyżej 12 miesięcy powinna mieścić się w zakresie 10-12 godzin. Dorośli powinni przed snem spożywać przekąskę zawierającą węglowodany złożone. Zalecana jest suplementacja średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (<b>MCT</b>).</p> <p>W przypadku podejrzenia deficytu VLCAD u niemowląt należy zachować środki ostrożności do czasu potwierdzenia diagnozy. Niemowlęta asymptomatyczne mogą być karmione piersią lub mlekiem modyfikowanym bez jednoczesnej suplementacji <b>MCT</b>, jeśli są przestrzegane odpowiednie środki ostrożności.</p> <p>Dzienne spożycie białka u osób z deficytem VLCAD powinno być wyższe niż to zalecane dla wieku. Przy ustalaniu zaleceń żywieniowych dotyczących składu tłuszczu w diecie należy wziąć pod uwagę wiek, ciężkość choroby i historię kliniczną pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy ustalaniu diety należy dążyć do osiągnięcia odpowiedniego do wieku dziennego spożycia tłuszczów, jednak go nie przekraczać.</li> <li>• U osób z łagodną postacią deficytu VLCAD, nie ma potrzeby zamiany w diecie LCT na <b>MCT</b>, dopóki pacjent pozostaje asymptomatyczny.</li> <li>• U osób z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno wynosić 15-30% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta.</li> <li>• U osób z ciężką postacią deficytu VLCAD, spożycie LCT powinno być ograniczone do 10-15% dziennego zapotrzebowania energetycznego w zależności od wieku, stopnia ciężkości choroby oraz historii klinicznej pacjenta.</li> <li>• Ograniczenie dziennego spożycia LCT poniżej 10% może nie przynieść dodatkowej korzyści klinicznej, nawet u osób z ciężkim fenotypem.</li> <li>• Po określeniu zapotrzebowania pacjenta na LCF należy dodać do diety suplementację <b>MCT</b> by pokryć całkowite zapotrzebowanie na tłuszcze.</li> </ul> <p>Karmienie piersią powinno być podtrzymywane u dzieci z deficytem VLCAD z uwzględnieniem następujących wskazań:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U asymptomatycznych dzieci z łagodną postacią deficytu VLCAD dozwolone jest karmienie piersią bez suplementacji <b>MCT</b>, tak długo dopóki mleko kobiece pokrywa zapotrzebowanie energetyczne oraz przybieranie dziecka na masie jest prawidłowe.</li> <li>• Dzieci z umiarkowaną postacią deficytu VLCAD, bez objawów choroby mogą być karmione mlekiem kobiecym. Warto rozważyć suplementację środkami spożywczymi specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogimi w LCT i bogatymi w <b>MCT</b>.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• U dzieci z ostrym deficytem VLCAD, u których nie występują objawy, podstawowym źródłem pożywienia powinny być preparaty medyczne ubogie w LCT i bogate w <b>MCT</b>.</li> <li>• U dzieci z objawami deficytu VLCAD w zależności od nasilenia objawów można rozważyć częściowe karmienie mlekiem kobiecym w połączeniu z suplementacją środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego ubogich w LCT i jednocześnie bogatych w <b>MCT</b>.</li> <li>• Jeśli karmienie piersią zostało przerwane podczas dekomensacji metabolicznej, należy rozważyć ponowne wprowadzenie karmienia piersią po ustabilizowaniu stanu dziecka oraz gdy mleko matki pokrywa zapotrzebowanie energetyczne dziecka.</li> <li>• Należy rozważyć, dostosowane do wieku i stopnia ciężkości choroby ograniczenie LCF w diecie z jednoczesną suplementacją niezbędnych kwasów tłuszczowych. Należy zwracać uwagę na źródła tłuszczu, aby umożliwić dostarczenie właściwej ilości niezbędnych, nienasyconych kwasów tłuszczowych w diecie.</li> <li>• Aby uniknąć deficytów niezbędnych kwasów tłuszczowych u dzieci ograniczających spożycie LCT i suplementujących <b>MCT</b> wskazane jest przyjmowanie środków spożywczych zawierających kwas arachidonowy (ARA) i kwas dokozaheksaenowy (DHA).</li> <li>• Dla osób wymagających dodatkowych źródeł niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych w celu normalizacji profili kwasów tłuszczowych, do diety należy dodać źródła pokarmu, w tym oleje o wyższych stężeniach kwasu linolowego (LA) i kwasu <math>\alpha</math>-linolenowego (ALA).</li> <li>• Spożycie kwasu linolowego powinno stanowić 3–6% całkowitego zapotrzebowania energetycznego, a kwasu <math>\alpha</math>-linolenowego 0,5–1,2% całkowitej energii dla normalizacji profili niezbędnych kwasów tłuszczowych w osoczu lub czerwonych krwinkach.</li> <li>• Jeśli stężenie DHA w osoczu jest nieprawidłowe mimo modyfikacji diety, należy rozważyć suplementację DHA.</li> <li>• Jeśli suplementacja DHA jest niezbędna, zalecane dawki dla dzieci wynoszą 60 mg/dzień lub 100 mg/dzień w zależności od wieku.</li> </ul> <p>Suplementacja niegotowaną skrobią kukurydzianą w nocy nie jest wskazana w leczeniu deficytu VLCAD, ponieważ hipoglikemia nie rozwija się u asymptomatycznych pacjentów jeśli unika się wysiłku fizycznego i głodówek oraz pokrywane jest dzienne zapotrzebowanie energetyczne. Aby zapobiec długiemu okresowi głodu zalecane są złożone węglowodanowe przekąski. U osób z ciężkim fenotypem choroby, nietolerujących długiego głodzenia w nocy zalecane jest wdrożenie nocnego karmienia dojelitowego, w sytuacji gdy węglowodanowa przekąska nie jest wystarczająca.</p> <p><i>Siła zaleceń: brak informacji</i></p>
<b>Dyslipidemie</b>	
<p><b>PTK 2018 (Polska)</b> <i>Konflikt interesów: zadeklarowano</i></p>	<p>W ciężkiej hipertriglicydemii, ze względu na obecność chylomikronów, trzeba istotnie ograniczyć spożycie tłuszczu każdego rodzaju. 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 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>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>ESC/EAS 2019 (Europa)</b> <i>Konflikt interesów: zadeklarowano</i> <i>Źródło finansowania: European Society of Cardiology i European Atherosclerosis Association</i></p>	<p>W przypadku pacjentów z hipertriglicydemią 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]. Leczenie dzieci z hipercholesterolemią i hipertriglicydemią obejmuje zdrowy tryb życia i leczenie statynami. Zdrowa dieta powinna być wdrożona w wczesnym okresie życia, a leczenie statynami należy rozważyć w wieku 6-10 lat. Podawanie statyn należy rozpoczynać 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 stężenia 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>Siła rekomendacji:</i> I - Dowody i / lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest skuteczna IIa - Sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat skuteczności danego leczenia lub procedury - waga dowodów / opinii przemawia za skutecznością IIb - Sprzeczne dowody i / lub rozbieżność opinii na temat skuteczności danego leczenia lub procedury - przydatność / skuteczność nie jest dobrze potwierdzona dowodami / opiniami</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><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></p> <p><i>B - Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych.</i></p> <p><i>C - Konsensus opinii ekspertów i / lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry</i></p>

Skróty: ARA - kwas arachidonowy, ALA - kwas  $\alpha$ -linolenowy, BIMDG – British Inherited Metabolic Diseases Group, DHA - kwas dokozaheksaenowy, ESC - European Society of Cardiology, EAS - European Atherosclerosis Society - European Atherosclerosis Association, GMDI – Genetic Metabolic Dietitians International, SERN – Southeast Regional Genetics Network, LA - kwas linolowy, LCF – kwasy tłuszczowe długołańcuchowe, LCT – długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, LCHAD – Deficyt dehydrogenazy 3-hydroksyacilo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, VLCAD – deficyt dehydrogenazy Acylo-CoA – bardzo długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

**Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej (nowe wskazania)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Acyduria metylomalonowa</b>	
<p><b>Zalecenia dietetyczne pediatrii 2019 (Polska)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Witamina B12 u chorych reagujących na nią.</li> <li>• Dieta ubogobiałkowa i ewentualnie suplementy aminokwasowe ubogie w metioninę, treoninę, walinę i izoleucynę.</li> <li>• Karnityna: 50–100 mg/kg/dobę.</li> <li>• Metronidazol (zmniejszenie jelitowej syntezy kwasu propionowego).</li> <li>• Dwuwęglany w kwasicy.</li> <li>• Benzoosan sodu w hiperamonemii.</li> <li>• Intensywny nadzór w przypadku infekcji.</li> </ul>
<p><b>Baumgartner 2014 (międzynarodowe)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: nie zadeklarowano, ale część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</i></p>	<p>Podstawową terapią żywieniową pacjentów z acydurią metylomalonową (MMA) jest przestrzeganie diety o ograniczonej ilości białka. Jego spożycie powinno być równomiernie rozłożone w ciągu dnia. Tolerancję białka należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Dieta musi opierać się na odpowiedniej dostawie energii w połączeniu z unikaniem długotrwałego głodzenia oraz redukcji spożycia aminokwasów prekursorowych poprzez ograniczoną naturalną dietę białkową, zwykle uzupełnioną o wolne od prekursorów syntetyczne aminokwasy. (siła rekomendacji C-D) Suplementy wolnych aminokwasów prekursorów MMA powinny stanowić część całkowitego spożycia białka, jeśli naturalna tolerancja białka jest niższa niż FAO /WHO / UNU (2007). (siła rekomendacji C-D)</p> <p>W przypadku u pacjentów z objawową hiperamonemią ze zdiagnozowaną MMA terapią pierwszego rzutu jest (siła rekomendacji C-D):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku zwiększonego poziomu amoniaku we krwi powyżej górnej granicy normy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zaprzestanie przyjmowania protein,</li> <li>○ podanie dożylnie glukozy w odpowiedniej dawce,</li> <li>○ zwiększenie dawkowania karnityny do 200 mg/kg/d,</li> <li>○ monitorowanie poziomu amoniaku we krwi co 3 godziny;</li> </ul> </li> </ul> <p>Hiperamonemia jest jednym z najcięższych, zagrażających życiu zdarzeń w MMA. Leczenie doraźne zależy od tego czy znana jest przyczyna hiperamonemii. Rozpoczęcia detoksyfikacji amoniaku nie można opóźniać. W przypadku wystąpienia ostrej hiperamonemii należy przerwać przyjmowanie protein i podać: glukozę, L-karnitynę, hydroksykobalaminę, biotynę, benzoosan sodu, fenylomaślan sodu, L-argininę, N-karbamylglutaminian (siła rekomendacji C-D).</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>poziom C: jeżeli dowody 3 poziomu zostały odnalezione,</i></li> <li>• <i>poziom D: jeżeli dowody 4 poziomu zostały odnalezione.</i></li> </ul> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>poziom 3: badania nieanalityczne, np. opis przypadku, serie przypadków,</i></li> <li>• <i>poziom 4: opinie ekspertów</i></li> </ul>
<p><b>EMID 2014 (Europa)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Postępowanie dietetyczne w przypadku acydurii metylomalonowej ma na celu stabilizację metaboliczną i prawidłowy wzrost. Opiera się na odpowiedniej podaży energii połączonej z unikaniem długotrwałego głodzenia i zmniejszonym spożyciem aminokwasów prekursorowych poprzez dietę z ograniczonym naturalnym białkiem, często uzupełnianą syntetycznymi aminokwasami bez prekursorów.</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>poziom C: dowody składające się z badań ocenionych jako 2++, bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej i wskazujących na ogólną spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenionych jak 2++.</i></li> <li>• <i>poziom D: dowody z poziomu 3 i 4; lub dowody ekstrapolowanych z badań ocenionych na 2+.</i></li> </ul> <p><i>Jakość dowodów: b.d.</i></p>
<p><b>Clinical Paediatric Dietetics (BDA) 2015 (Wielka Brytania)</b></p>	<p>Celem leczenia jest obniżenie produkcji toksycznego kwasu metylomalonowego. Zalecana jest dieta niskobiałkowa (ograniczenie podaży aminokwasów prekursorowych: izoleucyny, walinę, treoniny i</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Konflikt interesów: brak informacji	metioniny), regularne przyjmowanie posiłków (unikanie okresów głodzenia) oraz zapewnienie odpowiednio wysokiej podaży energii. Dodatkowo można stosować: <ul style="list-style-type: none"> <li>• L-karnitynę – standardowo 100 mg/kg/dobę, przy pogarszającej się czynności nerek można zmniejszyć dawkę;</li> <li>• witaminy B12 – skuteczna u niektórych pacjentów;</li> <li>• wodorowęglan sodu – podawany w celu wyrównania kwasicy;</li> <li>• inne leki – zgodnie z występującymi powikłaniami.</li> </ul> <i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano</i>
Chłonnokotok	
<b>ACR 2016 (USA)</b> Konflikt interesów: brak informacji	Środki zachowawcze obejmują leczenie przyczyn chłonnokotoku, torakocentezę, i modyfikacje dietetyczne, takie jak całkowite żywienie pozajelitowe lub dieta beztłuszczowa, w celu zmniejszenia produkcji chłonki, a w konsekwencji zmniejszenie przepływu przez przewód piersiowy. Leczenie inwazyjne obejmuje chirurgiczne podwiązanie przewodu piersiowego, pleurodezę i embolizację przewodu piersiowego. Rzadziej wykonywane są drenaże tunelowe lub opłucnowe, nie zaleca się długotrwałego drenażu ze względu na zwiększone ryzyko powikłań.
<b>AGE 2010 (USA)</b> Konflikt interesów: brak informacji	Zalecenia dotyczą leczenia dzieci z wrodzonymi wadami serca. Leczenie żywieniowe chłonnokotoku opłucnowego występującego jako powikłanie po leczeniu kardiochirurgicznym u dzieci obejmuje m.in. stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu. Niemowlęta i małe dzieci mogą wymagać specjalistycznych preparatów wzbogaconych o duże ilości <b>triglicerydów o średniej długości łańcucha (MCT)</b> .

Skróty: ACR - American College of Radiology, AGE – amerykańska grupa ekspertów, BDA - British Dietetic Association, EMID - European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases, , MCT – medium chain triglicerydes – triglicerydy o średniej długości łańcucha, MMA - Acyduria metylomalonowa.

W ramach aktualizacji odnaleziono 5 nowych wytycznych dotyczących zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych i dyslipidemii. W zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych wymienia się MCT jako element leczenia żywieniowego. W poprzednim raporcie odnaleziono jedynie wytyczne dotyczące zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych i również wskazywano w nich na stosowanie MCT w leczeniu żywieniowym.

W wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii brak informacji dotyczących włączenia MCT do leczenia żywieniowego.

### Nowe wskazania

Odnaleziono rekomendacje dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej (4 rekomendacje) i chłonnokotoku (2 rekomendacje). Jedynie w rekomendacji AGE 2010 wskazano na zastosowanie MCT w leczeniu chłonnokotoku.

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniach 29-30 kwietnia 2021 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających MCT Oil we wskazaniach: deficyt LCHAD lub VLCAD lub CACT lub CPT1 lub MTP lub dehydrogenazy pirogronianu, zespół jelitowej ucieczki białka, hipertrójglicydemia, niedobór lipazy, acyduria malonowa, zespół Alagille'a, powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 13.03.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.6.2018. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu:

**Tabela 4. Kryteria selekcji badań do analizy klinicznej (aktualizacja)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z następującymi jednostkami chorobowymi: - deficyt LCHAD; - deficyt VLCAD; - deficyt dehydrogenazy pirogronianu; - zespół jelitowej ucieczki białka; - wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych; - deficyt CPT1; - deficyt MTP; - hipertrójglicydemia; - acyduria malonowa; - zespół Alagille'a; - niedobór lipazy lipoproteinowej; - deficyt CACT.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	MCT Oil (100% oleju MCT)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Komparatory</b>	Nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem	Ocena farmakokinetyki, czy mechanizmu działania
<b>Typ badań</b>	Nie ograniczono (za wyjątkiem prac poglądowych, listów do redakcji)	-
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim	Publikacje niespełniające kryteriów włączenia, w tym brak dostępu do pełnych tekstów, abstrakty oraz posterki konferencyjne.

- przeгляд systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających MCT Oil we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG, chłonkotok, cytrulinemia typu II. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy:

**Tabela 5. Kryteria selekcji badań do aktualizacji analizy klinicznej (nowe wskazania)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z następującymi jednostkami chorobowymi: - acyduria metylomalonowa, - wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG, - chłonkotok, - cytrulinemia typu II.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
<b>Interwencja</b>	MCT Oil (100% oleju MCT)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia.
<b>Komparatory</b>	Nie ograniczono	-
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty związane ze skutecznością lub bezpieczeństwem	Ocena farmakokinetyki, czy mechanizmu działania

<b>Typ badań</b>	Nie ograniczono (za wyjątkiem prac poglądowych, listów do redakcji)	-
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim opublikowane po 1980 r.	Publikacje niespełniające kryteriów włączenia, w tym brak dostępu do pełnych tekstów, abstrakty oraz postery konferencyjne.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 13 badań pierwotnych, dla 5 wskazań wymienionych w zleceniu MZ:

#### Chłonnokotok

- **DiLauro 2020** – badanie RCT porównujące mleko kobiece fortyfikowane z mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w MCT i olejem MCT przygotowane według 2 różnych protokołów oraz mleko modyfikowane wzbogacone o MCT (3 ramiona). Grupa niemowląt karmionych sztucznie nie była randomizowana.
- **Neumann 2019** – badanie dwuramienne porównujące odtłuszczone mleko z piersi z dodatkiem MCT Oil z mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w MCT
- **Densupsoontorn 2005** – seria przypadków – typu post test, pacjenci przyjmowali dietę bogatą w MCT (z beztłuszczowym mlekiem lub żywnością wzbogaconą w MCT oil oraz witaminy i minerały w zależności od wieku)
- **Densupsoontorn 2014** – badanie jednoramienne w którym pacjenci przyjmowali dietę MCT: beztłuszczowe mleko, półstałe lub stałe posiłki suplementowane olejem MCT w zależności od wieku pacjenta
- **Terzi 1994** – seria przypadków – typu post test, pacjenci przyjmowali dietę niskotłuszczową z MCT Oil
- **Jensen 1989, Sahoo 2018** – opisy przypadków

#### CACT

- **Ryder 2021** – seria przypadków

#### Niedobór lipazy lipoproteinowej

- **Shah 2018, Behera 2020** – opisy przypadków

#### Hipertrójglicydemia

- **Chyzyk 2019** – seria przypadków
- **Susheela 2021** – opis przypadku

#### Waga serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych

- **Fakhri 2019** – opis przypadku

Dodatkowo, do materiałów dołączono 3 serie przypadków (Hayasaka 2014, Hayasaka 2018, Watanabe 2020), które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu (inny skład oleju). Pacjentom z cytrulinemią typu II podawano Macton Oil (85% MCT i 15% LCT). U pacjentów obserwowano poprawę po zastosowaniu Macton Oil.

Tabela 6. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>DiLauro 2020</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            Labatt Family Heart Centre, Canada;            Canadian Institutes of Health Research (FDN #143233), Canada.            CIHR Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarship award, Canada            unrestricted grant awarded to the Department of Nutritional Sciences at the University of Toronto from Church and Dwight Canada Corp., Canada.</p>	<p>Badanie:            - jednośrodkowe (The Hospital for Sick Children, Kanada),            - trzylatnie,            - randomizowane,            - open-label,            • <i>Grupa MFBM Target Fortification</i>, stężenie białka w odtłuszczonej mleku z piersi mierzono co tydzień i dodawano składniki odżywcze aby zapewnić 3,5 g białka /kg /dzień; odtłuszczone mleko matczyne było fortyfikowane Portagenem, MCT Oil i olejem sojowym,            • <i>Grupa MFBM Higher Initial Concentration</i>, odtłuszczone mleko matczyne początkowo fortyfikowane do poziomu energii i składników odżywczych wyższego niż niezmodyfikowane mleko matki (80 kcal/100 ml; 2,2 g białka/100 ml). Odtłuszczone mleko matczyne było fortyfikowane Portagenem, MCT Oil i olejem sojowym,            • <i>Grupa MM</i> (nie randomizowana) mieszanka o wysokiej zawartości MCT (68 kcal/100 ml; 2,3 g białka/100 ml).</p> <p>Interwencja trwała minimum 6 tygodni po usunięciu drenażu z klatki piersiowej i była kontynuowana po wypisie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>  <i>Grupy MFBM</i>            - wiek &lt;12 miesięcy, z chłonnikiem po operacji kardiochirurgicznej,            - rodziny, których niemowlęta otrzymywały przed operacją <math>\geq 50\%</math> pokarmów dojelitowo w postaci mleka matki i które, na czas leczenia chłonnika były skłonne do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odciągania i dostarczania <math>\geq 50\%</math> pokarmów dojelitowo w postaci mleka matki</li> <li>• usuwania tłuszczu z mleka kobiecego poprzez wirowanie go w domu, po wypisaniu ze szpitala.</li> </ul> <p><i>Grupa MM</i>            - niemowlęta otrzymujące mleko modyfikowane i/lub &lt;50% pokarmu dojelitowego w postaci mleka matki przed operacją            - niemowlęta, których rodzice odmówili udziału w interwencji MFBM.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>            Grupa MFBM Target Fortification (n=8)            Grupa MFBM Higher Initial Concentration (n = 8)            Grupa MM (nie randomizowana) (n = 8)</p>	<p>- dane dotyczące wzrostu, okresu prowadzenia drenażu, konieczności podawania dodatkowego leczenia</p>
<p><b>Neumann 2019</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            brak informacji</p>	<p>Badanie:            - jednośrodkowe (Herzzentrum Leipzig),            - dwuramienne,            - open-label,            - retrospektywne</p> <p><i>Grupa LFBM</i>: odtłuszczone mleko kobiece z dodatkiem <b>MCT Oil</b></p> <p><i>Grupa MCT-formula</i>: brak opisu konkretnego preparatu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>            - dzieci po operacji kardiochirurgicznej wrodzonej wady serca z pooperacyjnym chłonnikiem</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u>            - dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>  <i>Grupa LFBM</i>: n=13  <i>Grupa MCT-formula</i>: n=10</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>            - całkowita objętość drenażu            - okres trwania drenażu</p> <p><u>Drugorzędowy:</u>            - czas pobytu w szpitalu,            - czas pobytu na oddziale intensywnej terapii,            - czas karmienia przez zglębnik,            - parametry dotyczące wzrostu do 3 miesiąca po zdiagnozowaniu chłonnika</p>
<p><b>Densupsoontorn 2005</b>  <u>Źródło</u>  <u>finansowania:</u>            brak informacji</p>	<p>Badanie            - jednośrodkowe (Siriraj Hospital, Tajlandia),            - seria przypadków – typu post test            - interwencja: leczenie chłonnika polegające na drenażu i diecie bogatej w MCT (z beztłuszczowym mlekiem lub żywnością wzbogaconą w <b>MCT oil</b> i witaminy i minerały w zależności od wieku). Dieta MCT była podawana przez co najmniej 28 dni, chyba że nie obserwowano odpowiedzi na leczenie. W takim wypadku rozważano TPN (żywienie pozajelitowe) lub operację.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u>            - chłonnik lub chylopericardium</p> <p><u>Liczba pacjentów</u>            N=16 (w tym 15 z chłonnikiem, 1 dziecko z chylopericardium przeżyło wcześniej operację kardiochirurgiczną wady serca, 13 dzieci <math>\geq 1</math> r. ż.)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u>            wyleczenie po leczeniu zachowawczym, wyleczenie po operacji, wystąpienie powikłań i zgonu</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Densupsoontorn 2014</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Siriraj Research Development Fund "Chalermphrakiat" Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Tajlandia.	Badanie - jednoośrodkowe (Siriraj Hospital, Tajlandia), - jednoramienne - interwencja: dieta MCT: beztłuszczowe mleko, półstałe lub stałe posiłki suplementowane olejem MCT w zależności od wieku pacjenta	<u>Kryteria włączenia:</u> - odpowiednie dla wieku spożycie pokarmów przed operacją, - pooperacyjne gromadzenie się chłonki w jamie opłucnej lub osierdziejowej, (mleczny jałowy płyn, stężenie TG >110 mg/dl i wyższe niż w surowicy, przewaga limfocytów). <u>Kryteria wykluczenia:</u> dożylnie podanie emulsji lipidów i/lub suplementacja witamin przed rozpoznaniem lub w trakcie leczenia chłonnokotoku. <u>Liczba pacjentów</u> N=9	<u>Pierwszorządowy:</u> - stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kwasy tłuszczowe osocza i błony erytrocytów
<b>Terzi 1994</b> <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Badanie - jednoośrodkowe (Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery of the Ospedale Maggiore, Weronia, Włochy), - seria przypadków – typu pre test/post test - interwencja: Próbę leczenia konserwatywnego polegającego na zastosowaniu drenażu i diety niskotłuszczowej z MCT oil i/lub TPN	<u>Kryteria włączenia:</u> Chłonnokotok po zabiegach operacyjnych w obrębie płuc i opłucnej <u>Liczba pacjentów</u> N=13	- odpowiedź na leczenie, - średnia utrata chłonki - konieczność reoperacji

Skróty: MFBM – ang. modified fat breast milk – mleko kobiece o zmniejszonej zawartości tłuszczu, LFBM – ang. low fat breast milk – mleko kobiece niskotłuszczowe, MM – mleko modyfikowane, TG – trójglicerydy, TPN – ang. total parenteral nutrition – żywienie pozajelitowe

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### CHŁONKOTOK

##### Wyniki badania RCT

##### *DiLauro 2020*

Poniżej zamieszczono wyniki badania RCT *DiLauro 2020*, w którym porównywano mleko kobiece fortyfikowane z mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w MCT i olejem MCT przygotowane według 2 różnych protokołów oraz mleko modyfikowane wzbogacone o MCT. Grupa niemowląt karmionych sztucznie nie była randomizowana.

##### Metodyka badania

Od października 2015 do października 2017 zdiagnozowano 61 dzieci z chłonnokotkiem. Do badania zaproszono rodziny 28 pacjentów, 24 wyraziły zgodę na udział w badaniu. 8 dzieci zrandomizowano do grupy Target Fortification MFBM, 8 do grupy Grupa Higher Initial Concentration MFBM, pozostałe 8 dzieci zakwalifikowano do grupy karmionej mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w MCT. Między grupami nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów wyjściowych.

##### Wyniki

Wyniki badania *DiLauro 2020* umieszczono w

**Tabela 7. Wyniki badania DiLauro 2020** Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu trwania interwencji żywieniowej, poboru makroskładników podczas hospitalizacji, okresu prowadzenia lub objętości drenażu w 4 dniu po rozpoczęciu interwencji. 11 (46%) niemowląt wśród wszystkich uczestniczących w badaniu wymagało wsparcia medycznego oprócz dietoterapii, w postaci podawania prednizonu, n=10; *nic doustnie*, n=2; podawanie oktreotydu, n=2.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie wagi, długości ciała i obwodu głowy. Wszystkie niemowlęta przybierały na wadze, wzrosły i obwodzie głowy.

Tabela 7. Wyniki badania DiLauro 2020

Punkt końcowy	MFBM Target Fortification (n=8)	MFBM Higher Initial Concentration (n = 8)	MM (n=8)
Waga (kg)	0,82 ± 1,52	0,61 ± 0,56	1,27 ± 0,60
Waga w stosunku do wieku	-0,70 ± 0,62	-0,58 ± 0,68	0,20 ± 1,09
Wzrost (cm)	5,4 ± 1,7	4,5 ± 2,0	4,0 ± 1,9
Wzrost w stosunku do wieku	0,16 ± 0,41	0,22 ± 0,42	-0,12 ± 0,79
Obwód głowy (cm)	2,9 ± 1,2	2,0 ± 1,0	2,5 ± 1,3
Obwód głowy w stosunku do wieku	0,25 ± 0,43	-0,01 ± 0,52	0,35 ± 0,81
Czas trwania interwencji żywieniowej	48 (45, 50)	51 (48,5, 56)	52,5 (51, 56)
% posiłków MFBM	66 (50, 100) (n 7)	100 (72,5, 100)	-
Dzienna częstość wymiotów w szpitalu	0,6 (0,4, 1,3)	0,1 (0, 0,4)	0,5 (0,4, 0,9)
Dzienna częstość wymiotów w domu	0,7 (0,3, 1,7) (n=5)	0 (0, 0,3) (n=6)	0,3 (0, 2,7) (n=7)
<b>Dodatkowa interwencja medyczna wymagana do wyleczenia chłonnokotoku, n</b>			
Prednizon	2	4	4
Nic doustnie z żywnością pozajelitową	1	0	1
Oktreotyd	1	0	1

## Wyniki badania dwuramiennego

### Neumann 2019

Poniżej zamieszczono wyniki badania *Neumann 2019* w którym porównywano odtłuszczone mleko kobiece z dodatkiem MCT Oil z mlekiem modyfikowanym wzbogaconym w MCT bez podania opisu konkretnego preparatu.

#### Metodyka badania

W badaniu *Neumann 2019* wykorzystano dane dotyczące leczenia pacjentów z chłonnokotkiem występującym po leczeniu kardiochirurgicznym wady serca w latach 2015-2017 w Herzzentrum Leipzig w Niemczech. Między grupami nie było istotnych statystycznie różnic w zakresie badanych parametrów wyjściowych.

#### Wyniki

Poniżej przedstawiono wyniki badania *Neumann 2019*. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie punktów końcowych dotyczących objętości drenażu klatki piersiowej, czasu drenażu klatki piersiowej, czasu karmienia przez zgłębnik, czasu pobytu w szpitalu, czasu na Oddziale Intensywnej Terapii, z-score wagi do wieku, z-score wzrostu do wieku, z-score obwodu głowy do wieku, z-score zmiana wagi względem wieku, z-score zmiana wzrostu do wieku, z-score zmiana obwodu głowy do wieku.

Dzieci w grupie LFBM otrzymywały dietę niskotłuszczową przez istotnie statystycznie krótszy okres czasu 41 ± 5 dni w porównaniu do dzieci w grupie MCT-formuła 67 ± 58 dni (p = 0,036).

Tabela 8. Wyniki badania Neumann 2019

Punkt końcowy	LFBM (n = 13)	MCT formuła (n = 10)
Objętość drenażu klatki piersiowej (ml/kg)	116 ± 109	166 ± 255
Czas drenażu klatki piersiowej (dni)	5 ± 2	5 ± 4
Czas trwania diety niskotłuszczowej (dni)	41 ± 5*	67 ± 58*
Karmienie przez zgłębnik (dni)	22 ± 17	33 ± 20
Czas pobytu w szpitalu (dni)	38 ± 34	53 ± 34
Czas na Oddziale Intensywnej Terapii (dni)	29 ± 30	27 ± 21

Z-score wagi do wieku	- 0.59 ± 0.80	- 0.92 ± 0.71
Z-score wzrostu do wieku	- 0.42 ± 0.77	- 0.52 ± 0.86
Z-score obwodu głowy do wieku	- 0.59 ± 2.19	- 1.86 ± 2.07
Z-score Zmiana wagi względem wieku	- 0.82 ± 0.90	- 0.79 ± 0.57
Z-score Zmiana wzrostu do wieku	- 0.29 ± 1.2	- 0.19 ± 0.92
Z-score Zmiana obwodu głowy do wieku	- 0.42 ± 2.11	- 0.63 ± 1.63

\* Dzieci w grupie LFBM otrzymywały dietę niskotłuszczową przez istotnie statystycznie krótszy okres czasu w porównaniu do dzieci w grupie MCT-formula ( $p = 0,036$ ).

### Wnioski autorów badania

Podawanie niskotłuszczowego mleka kobiecego z dodatkiem oleju MCT jest skuteczną i nieszkodliwą opcją leczenia noworodków i niemowląt z chłonnokotkiem po operacji leczenia wrodzonej wady serca. Zastosowanie niskotłuszczowego mleka matki może pozwolić niemowlętom na diecie niskotłuszczowej na korzystanie z zalet mleka matki, takich jak właściwości immunologiczne. W przyszłości potrzebne są duże randomizowane badania kliniczne, aby ocenić długoterminowe skutki i rozwój fizyczny niemowląt leczonych niskotłuszczowym mlekiem kobiecym.

### **Wyniki badań jednoramiennych i serii przypadków**

#### ***Densupsoontorn 2005, Densupsoontorn 2014 i Terzi 1994***

Poniżej zamieszczono wyniki 3 badań *Densupsoontorn 2005, Densupsoontorn 2014 i Terzi 1994*. Ponieważ badania te nie posiadają grupy porównawczej i są badaniami o niższej jakości, przedstawiono tylko ich najważniejsze wyniki.

#### ***Densupsoontorn 2005***

##### Metodyka badania

W badaniu *Densupsoontorn 2005* wykorzystano dane z dokumentacji medycznej dotyczące leczenia 16 pacjentów pediatrycznych, u których zdiagnozowano chłonnokotek lub chylopericardium w szpitalu Siriraj w okresie od stycznia 1997 do marca 2003 roku.

##### Wyniki

Drenaż trwał średnio 12,1 dnia (zakres 3-29), a leczenie zachowawcze (u pacjentów u których leczenie się powiodło) średnio 29,8 dnia (zakres 18-47). 3 pacjentów wymagało przeprowadzenia torakocentazy, po której kontynuowany był drenaż międzyżebrowy. 1 pacjent z chłonnokotkiem i współistniejącym chylopericardium miał założony drenaż osierdziowy. 3 pacjentów wymagało żywienia parenteralnego, u 2 pacjentów konieczne było wykonanie operacji.

14 (87,5%) z chłonnokotkiem lub chylopericardium wyzdrowiało po leczeniu zachowawczym i mogło później stosować normalną dietę bez ponownego gromadzenia się chłonki. U dwóch pacjentów wystąpiły infekcje grzybicze i bakteryjne. Obie infekcje ustąpiły po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych. 1 pacjent wymagał leczenia operacyjnego. 1 pacjentka zmarła.

##### Wnioski autorów badania

Wczesne rozpoznanie wycieku chłonki, wczesne rozpoczęcie leczenia dietą bogatą w MCT i dobre przestrzeganie zaleceń są skuteczne w początkowym leczeniu chłonnokotoku i chylopericardium, prowadząc do korzystnego wyniku leczenia i braku powikłań.

#### ***Terzi 1994***

##### Metodyka badania

W badaniu *Terzi 1994* wykorzystano dane z dokumentacji medycznej dotyczące pacjentów operowanych od 1987 do 1993 r.

##### Wyniki

Na próbę leczenia konserwatywnego polegającego na zastosowaniu drenażu i diety niskotłuszczowej z MCT oil i/lub TPN odpowiedziało 5 pacjentów po średnim czasie leczenia wynoszącym 14,6 (10-20) dnia. Średnia utrata chłonki u tych pacjentów wynosiła 292 ml/dzień. 7 pacjentów po średnio 11 (8-17) dniach było operowanych ponownie w związku z uporczywą utratą chłonki. Średnia utrata chłonki u tych pacjentów wynosiła 930 ml/dzień i uznano, że nie powiodło się u nich leczenie konserwatywne.

## **Densupsoontorn 2014**

### Metodyka badania

Celem badania *Densupsoontorn 2014* było zbadanie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz stężenia kwasów tłuszczowych osocza i błony erytrocytów. Nie są to jednak punkty istotne klinicznie więc ich wyników nie zamieszczano w niniejszym raporcie.

### Wyniki

Średnia długość diety MCT wynosiła 28,33 dni, wszyscy pacjenci po zastosowaniu diety MCT zostali uznani za wyleczonych.

### **Opisy przypadków**

Poniżej przedstawiono odnalezione opisy przypadków dotyczące leczenia MCT Oil we wskazaniach: chłonkotok, CACT, niedobór lipazy lipoproteinowej, hipertrójglicydemia, wada serca - stan po zabiegach kardiologicznych.

#### **Chłonkotok**

Badanie *Jensen 1989* dotyczyło pacjentki u której chłonkotok pojawił się po operacji usunięcia tętniaka w klatce piersiowej. Początkowo pacjentka była na diecie niskotłuszczowej. Następnie podjęto próbę żywienia dojelitowego zawierającego MCT Oil (10-13 dzień po operacji). Początkowo obserwowano zmianę produkcji chłonki z mlecznej na surowiczo-krwistą i dalsze zmniejszenie objętości chłonki. W 14 dniu po operacji drenaż chłonki się utrzymywał, zdecydowano się na żywienie pozajelitowe a następnie na leczenie operacyjne w 17 dniu po operacji. W 19 dniu po operacji zakończono żywienie pozajelitowe i w związku z zakończeniem wycieku chłonki pacjentka wróciła do normalnego żywienia.

Badanie *Sahoo 2018* dotyczyło noworodka z wrodzonym chłonkotokiem. Leczenie rozpoczęto od żywienia parenteralnego i stopniowo wprowadzano mleko modyfikowane z MCT. W 15 dniu życia rozpoczęto leczenie oktreotydem, które wiązało się z wyleczeniem chłonkotoku. Jednak po 6 dniach nastąpił nawrót, zwiększono dawkę oktreotydu i kontynuowano karmienie mlekiem modyfikowanym z MCT. Jednak odpowiedź na leczenie była niezadowalająca. Rozpoczęto podawanie niskotłuszczowego mleka wzbogaconego o MCT oil (9 kcal/g). Uzyskano odpowiedź na leczenie i poprawę stanu pacjenta. Dziecko zakończyło hospitalizację w 50 dniu życia.

#### **CACT**

Odnaleziono jedno badanie dotyczące pacjentów z CACT (*Ryder 2020*). Była to seria 23 przypadków z CACT z ośrodków zajmujących się leczeniem chorób metabolicznych w Nowej Zelandii, Australii, Kanadzie, Wielkiej Brytanii i Hong Kongu. MCT Oil podawano 3 pacjentom.

#### **Niedobór lipazy lipoproteinowej**

Badanie *Shah 2018* dotyczyło niemowlęcia z niedoborem lipazy proteinowej (pierwsze badanie stężenia trójglicerydów (10,30 mg/dL). Włączono Gemfibrozil. Leczenie żywieniowe polegało na obniżeniu zawartości tłuszczu w diecie wraz z podawaniem MCT Oil i multiwitamin. Początkowo podawano odtłuszczone mleko matki. Po trzech dniach parametry lipidowe uległy obniżeniu. Rozpoczęto podawanie niskotłuszczowego mleka modyfikowanego, MCT oil (1 ml, co 6 godzin zmieszany z posiłkami) i multiwitamin. Podczas ostatniej obserwacji (w wieku 2 m-cy) parametry dotyczące wagi, wzrostu i obwodu głowy znajdowały się między 3 a 15 percentylem wg siatek WHO. Nie obserwowano kępek żółtych lub hepatosplenomegalii. Ostatnie stężenie trójglicerydów (TG) wynosiło 872 mg/dL.

Badanie *Behera 2020* dotyczyło niemowlęcia z niedoborem lipazy lipoproteinowej (pierwsze badanie profilu lipidowego: cholesterol 1467 mg/dL, trójglicerydy 5997 mg/dL, lipoproteina bardzo małej gęstości (VLDL) 1199 mg/dL, LDL 310 mg/dL. Dziecko miało też objawy niedoboru lipazy lipoproteinowej (hepatosplenomegalia, kęпки żółte i lipemia retinalis). Włączono Fenofibrat. Leczenie żywieniowe obejmowało olej zawierający MCT i dietę niskotłuszczową (niskotłuszczowe mleko). Powtórzone po 15 dniach badanie profilu lipidowego wykazało poprawę: cholesterol 297 mg/dL, trójglicerydy 1793 mg/dL, VLDL 358 mg/dL, LDL 106 mg/dL.

#### **Hipertrójglicydemia**

Badanie *Susheela 2021* dotyczyło niemowlęcia u którego zdiagnozowano rodzinną hipertrójglicydemie (TG podczas diagnozy >4000 mg/dL). Włączono fenofibrat. Zastosowano dietę o nazwie Protein-Vitamin-Mineral

Module With Iron (ProViMin), która jest pozbawiona trójglicerydów. Dodatkowo suplementowano MCT Oil. Po 3 miesiącach stężenie trójglicerydów we krwi wynosiło 1300 mg/dL.

Badanie *Chyzyk 2019* było serią przypadków z opisem 5 pacjentów z hipertrójglicydemią. MCT Oil przepisano dwóm pacjentkom (były to siostry), u niemowlęcia zaprzestano karmienia piersią i podawano mleko modyfikowane. Zawierało ono 50% kalorii pochodzących z tłuszczu, w tym połowę w postaci MCT Oil. Pomimo zastosowanego leczenia żywieniowego, stężenia trójglicerydów się utrzymywały na poziomie między 745 a 3150 mg/dL. Starszej siostrze niemowlęcia zalecono przestrzeganie diety zawierającej 15–20% tłuszczu suplementowanej MCT Oil, ale obserwowano trudności z przestrzeganiem terapeutycznych (*adherence*). Jej stężenia trójglicerydów na czczo wahały się między 750 a 1838 mg/dL.

#### **Wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych**

Badanie *Fakhri 2019* dotyczyło dziecka z chylopericardium, które było powikłaniem po zabiegu leczenia chirurgicznego izolowanego częściowo nieprawidłowego spływu żył płucnych. Po postawieniu diagnozy rozpoczęto leczenie żywieniowe polegające na podawaniu diety beztłuszczowej i MCT oil (początkowo 5ml 3 x dziennie, następnie 10 ml 3 x dziennie, a następnie 14 ml 3 x dziennie). MCT oil podawany był razem z jedzeniem. Po 4 tygodniach rozpoczęto dietę niskotłuszczową bez MCT. Początkowo drenaż osierdziowy uległ poprawie, po czym znów znacząco się zwiększył. Ostatecznie chylopericardium zostało wyleczone po zastosowaniu prednizonu.

### **3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

### **3.5. Podsumowanie**

W poprzednim opracowaniu Agencji nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych. Do niniejszego opracowania włączono 13 badań pierwotnych, dla 5 wskazań wymienionych w zleceniu MZ.

Nie odnaleziono badań dla następujących wskazań:

- deficyt LCHAD;
- deficyt VLCAD;
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu;
- zespół jelitowej ucieczki białka;
- deficyt CPT1;
- deficyt MTP;
- acyduria malonowa;
- acyduria metylomalonowa;
- zespół Alagille'a;
- wrodzone zaburzenie glikozylacji typu 1a - PMM2-CDG;
- cytrulinemia typu II (odnalezione serie przypadków nie spełniały kryterium włączenia dla interwencji).

Wśród odnalezionych badań 7 dotyczyło leczenia chłonnokotoku, w tym leczenia chłonnokotoku występującego jako powikłanie operacji kardiochirurgicznej wady serca. Badania te cechowały się również najwyższą jakością ze wszystkich odnalezionych. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu DiLauro 2020 w grupach otrzymujących MCT oil przyjmowano go z innymi preparatami (mleko kobiece, Portagen i olej sojowy), a grupa otrzymująca mleko modyfikowane nie była zrandomizowana.

We włączonych badaniach nie podano dokładnego składu czy producenta oleju MCT używanego w badaniu. Za kryterium włączenia badania do przeglądu uznano użycie określenia MCT Oil. Stanowi to ograniczenie analizy.

Dla większości wskazań odnaleziono badania o najniższej jakości, jest to jednak charakterystyczne dla chorób rzadkich.

## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

Analitycy Agencji nie zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.6.2018. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2018 (nr w BIP 22/2018) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 27/2018 (nr w BIP 22/2018) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml we wskazaniach:

- deficyt LCHAD
- deficyt VLCAD
- zespół jelitowej ucieczki białka
- deficyt dehydrogenazy pirogronianu
- deficyt CACT
- deficyt CPT1
- deficyt MTP
- hipertrójglicydemia
- hipobetalipoproteinemia
- niedobór lipazy
- acyduria malonowa
- zespół Alagille'a
- zespół Miloroy'a
- powikłania po zabiegach kardiochirurgicznych.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu (oprócz wskazań: hipobetalipoproteinemia, zespół Miloroy'a) w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Dodatkowo, pismem z dnia 22.04.2021 r., PLD.45341.359.2021.1.SG, 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, z późn. zm.), oprócz wymienionych powyżej wskazań, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację MCT Oil, płyn, butelka à 500 ml w następujących wskazaniach nie wymienionych w poprzednim zleceniu MZ:

- acyduria metylomalonowa,
- wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1a-PMM2-CDG,
- chłonnokotok,
- cytrulinemia typu II.

### Rekomendacje kliniczne

W ramach aktualizacji odnaleziono 5 nowych wytycznych dotyczących zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych i dyslipidemii. W zaburzeniach utleniania kwasów tłuszczowych wymienia się MCT jako element leczenia żywieniowego. W poprzednim raporcie odnaleziono jedynie wytyczne dotyczące zaburzeń utleniania kwasów tłuszczowych i również wskazywano w nich na stosowanie MCT w leczeniu żywieniowym.

W wytycznych dotyczących leczenia dyslipidemii brak informacji dotyczących włączenia MCT do leczenia żywieniowego.

Odnaleziono również rekomendacje dot. leczenia acydurii metylomalonowej (4 rekomendacje) i chłonnokotoku (2 rekomendacje). Jedynie w rekomendacji AGE 2010 wskazano na zastosowanie MCT w leczeniu chłonnokotoku.

## Wskazanie dowodów naukowych

### Chłonkotok

W badaniu RCT *DiLauro 2020* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie czasu trwania interwencji żywieniowej, poboru makroskładników podczas hospitalizacji, okresu prowadzenia lub objętości drenażu w 4 dniu po rozpoczęciu interwencji. 11 (46%) niemowląt wśród wszystkich uczestniczących w badaniu wymagało wsparcia medycznego oprócz dietoterapii, w postaci podawania prednizonu,  $n=10$ ; *nic doustnie*,  $n=2$ ; podawanie oktreotydu,  $n=2$ .

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie wagi, długości ciała i obwodu głowy. Wszystkie niemowlęta przybierały na wadze, wzrosło i obwodzie głowy.

W badaniu dwuramiennym *Neumann 2019* nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie punktów końcowych dotyczących objętości drenażu klatki piersiowej, czasu drenażu klatki piersiowej, czasu karmienia przez zgłębnik, czasu pobytu w szpitalu, czasu na Oddziale Intensywnej Terapii, z-score wagi do wieku, z-score wzrostu do wieku, z-score obwodu głowy do wieku, z-score zmiany wagi względem wieku, z-score zmiana wzrostu do wieku, z-score zmiana obwodu głowy do wieku. Dzieci w grupie LFBM otrzymywały dietę niskotłuszczową przez istotnie statystycznie krótszy okres czasu  $41 \pm 5$  dni w porównaniu do dzieci w grupie MCT-formuła  $67 \pm 58$  dni ( $p = 0,036$ ).

W badaniu *Densupsoontorn 2005* drenaż trwał średnio 12,1 dnia (zakres 3-29), a leczenie zachowawcze (u pacjentów u których leczenie się powiodło) średnio 29,8 dnia (zakres 18-47). 3 pacjentów wymagało przeprowadzenia torakocentazy po której kontynuowany był drenaż międzyżebrowy. 1 pacjent z chłonkotokiem i współistniejącym chylopericardium miał założony drenaż osierdziowy. 3 pacjentów wymagało żywienia parenteralnego, u 2 pacjentów konieczne było wykonanie operacji. 14 (87,5%) z chłonkotokiem lub chylopericardium wyzdrowiało po leczeniu zachowawczym i mogło później stosować normalną dietę bez ponownego gromadzenia się chłonki. U dwóch pacjentów wystąpiły infekcje grzybicze i bakteryjne. Obie infekcje ustąpiły po zastosowaniu leków przeciwgrzybiczych i przeciwbakteryjnych. 1 pacjent wymagał leczenia operacyjnego. 1 pacjentka zmarła.

W badaniu *Terzi 1994* na próbę leczenia konserwatywnego polegającego na zastosowaniu drenażu i diety niskotłuszczowej z MCT oil i/lub TPN odpowiedziało 5 pacjentów po średnim czasie leczenia wynoszącym 14,6 (10-20) dnia. Średnia utrata chłonki u tych pacjentów wynosiła 292 ml/dzień. 7 pacjentów po średnio 11 (8-17) dniach było reoperowanych w związku z uporczywą utratą chłonki. Średnia utrata chłonki u tych pacjentów wynosiła 930 ml/dzień i uznano, że nie powiodło się u nich leczenie konserwatywne.

W badaniu *Densupsoontorn 2014* średnia długość diety MCT wynosiła 28,33 dni, wszyscy pacjenci zostali wyleczeni.

### **Chłonkotok, CACT, niedobór lipazy lipoproteinowej, hipertrójglicydemia, wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych**

Większość odnalezionych opisów i serii przypadków dotyczących leczenia MCT Oil we wskazaniach: chłonkotok, CACT, niedobór lipazy lipoproteinowej, hipertrójglicydemia, wada serca - stan po zabiegach kardiochirurgicznych wskazywała na zasadność stosowania MCT w leczeniu tych chorób.



## 6. Źródła

Badania pierwotne	
<b>Behera 2020</b>	Behera, Jyoti Ranjan, Sibabrata Pattanaik, i Mukesh Kumar Jain. 2020. „An Infant with Milky Serum and a Rare Mutation.” <i>Indian Pediatrics</i> 57 (1): 73–74.
<b>Chyzyhk 2019</b>	Chyzyhk V, Kozmic S, Brown A.s, Hudgins L.c, Starc T.j, Davila A.d, Blevins T.c, i in. 2019. „Extreme hypertriglyceridemia: Genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence”. <i>Journal of Clinical Lipidology</i> , styczeń.
<b>Densupsoontorn 2005</b>	Densupsoontorn, Narumon S., Pipop Jirapinyo, Renu Wongarn, Nuchnoi Thamonsiri, Apichart Nana, Duangmanee Laohaprasitiporn, Jarupim Soongswang, Kritvikrom D. Durongpisitkul, i Samphant A. Pornvilawan. 2005. „Management of Chylothorax and Chylopericardium in Pediatric Patients: Experiences at Siriraj Hospital, Bangkok.” <i>Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition</i> 14 (2): 182–87.
<b>Densupsoontorn 2014</b>	Densupsoontorn, Narumon, Pipop Jirapinyo, Hathaichanok Tirapongporn, Renu Wongarn, Kwanjai Chotipanang, Phakkanan Phuangphan, i Nalinee Chongviriyaphan. 2014. „Fat-Soluble Vitamins and Plasma and Erythrocyte Membrane Fatty Acids in Chylothorax Pediatric Patients Receiving a Medium-Chain Triglyceride-Rich Diet.” <i>Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition</i> 55 (3): 174–77. <a href="https://doi.org/10.3164/jcfn.14-35">https://doi.org/10.3164/jcfn.14-35</a> .
<b>DiLauro 2020</b>	DiLauro, Sara, Jennifer Russell, Brian W. McCrindle, Christopher Tomlinson, Sharon Unger, i Deborah L. O'Connor. 2020. „Growth of Cardiac Infants with Post-Surgical Chylothorax Can Be Supported Using Modified Fat Breast Milk with Proactive Nutrient-Enrichment and Advancement Feeding Protocols; an Open-Label Trial.” <i>Clinical Nutrition ESPEN</i> 38 (sierpień): 19–27. <a href="https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.05.001">https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.05.001</a> .
<b>Fakhri 2019</b>	Fakhri G, Abutaqa M, Abdulhalim N, Houssein H.b, Al Halees Z, El-Rassi I, Bitar F, i Arabi M. 2019. „Steroids as a possible effective therapy in the management of large isolated chylopericardium following open heart surgery”. <i>Cardiology in the Young</i> , grudzień.
<b>Hayasaka 2014</b>	Hayasaka, Kiyoshi, Chikahiko Numakura, Kentaro Toyota, Satoru Kakizaki, Hisayoshi Watanabe, Hiroaki Haga, Hiroshi Takahashi, i in. 2014. „Medium-Chain Triglyceride Supplementation under a Low-Carbohydrate Formula Is a Promising Therapy for Adult-Onset Type II Citrullinemia.” <i>Molecular Genetics and Metabolism Reports</i> 1: 42–50. <a href="https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2013.12.002">https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2013.12.002</a> .
<b>Hayasaka 2018</b>	Hayasaka, Kiyoshi, Chikahiko Numakura, Mitsunori Yamakawa, Tetsuo Mitsui, Hisayoshi Watanabe, Hiroaki Haga, Masahide Yazaki, i in. 2018. „Medium-Chain Triglycerides Supplement Therapy with a Low-Carbohydrate Formula Can Supply Energy and Enhance Ammonia Detoxification in the Hepatocytes of Patients with Adult-Onset Type II Citrullinemia.” <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> 41 (5): 777–84. <a href="https://doi.org/10.1007/s10545-018-0176-1">https://doi.org/10.1007/s10545-018-0176-1</a> .
<b>Jensen 1989</b>	Jensen, G. L., E. A. Mascioli, L. P. Meyer, S. M. Lopes, S. J. Bell, V. K. Babayan, G. L. Blackburn, i B. R. Bistrrian. 1989. „Dietary Modification of Chyle Composition in Chylothorax.” <i>Gastroenterology</i> 97 (3): 761–65. <a href="https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90650-1">https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90650-1</a> .
<b>Neumann 2020</b>	Neumann, Lisa, Tina Springer, Kathleen Nieschke, Martin Kostek, i Ingo Dähnert. 2020. „ChyloBEST: Chylothorax in Infants and Nutrition with Low-Fat Breast Milk.” <i>Pediatric Cardiology</i> 41 (1): 108–13. <a href="https://doi.org/10.1007/s00246-019-02230-z">https://doi.org/10.1007/s00246-019-02230-z</a> .
<b>Ryder 2021</b>	Ryder B, Inbar-Feigenberg M, Glamuzina E, Halligan R, Vara R, Elliot A, Coman D, i in. 2021. „New insights into carnitine-acylcarnitine translocase deficiency from 23 cases: Management challenges and potential therapeutic approaches”. <i>Journal of Inherited Metabolic Disease</i> .
<b>Sahoo 2018</b>	Sahoo, Tanushree, Mukul Kumar Mangla, Amanpreet Sethi, i Anu Thukral. 2018. „Successful Treatment of Congenital Chylothorax with Skimmed Milk and Long Course Octreotide.” <i>BMJ Case Reports</i> 11 (1). <a href="https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226347">https://doi.org/10.1136/bcr-2018-226347</a> .
<b>Shah 2018</b>	Shah M.h, Roshan R, Desai R, i Kadam S.s. 2018. „Neonatal hyperlipidemia with pancreatitis: Novel gene mutation of lipoprotein lipase”. <i>Journal of Postgraduate Medicine</i> , grudzień.
<b>Susheela 2021</b>	Susheela, Ammu Thampi, Padmesh Vadakapet, Lekshmi Pillai, i Susheela Thampi. 2021. „Familial Chylomicronemia Syndrome: A Case Report.” <i>Journal of Medical Case Reports</i> 15 (1): 5. <a href="https://doi.org/10.1186/s13256-020-02609-0">https://doi.org/10.1186/s13256-020-02609-0</a> .
<b>Terzi 1994</b>	Terzi, A., G. Furlan, G. Magnanelli, A. Terrini, i N. Ivic. 1994. „Chylothorax after Pleuro-Pulmonary Surgery: A Rare but Unavoidable Complication.” <i>The Thoracic and Cardiovascular Surgeon</i> 42 (2): 81–84. <a href="https://doi.org/10.1055/s-2007-1016462">https://doi.org/10.1055/s-2007-1016462</a> .
<b>Watanabe 2020</b>	Watanabe, Yoriko, Chikahiko Numakura, Toshiyuki Tahara, Kaori Fukui, Takuji Torimura, Yuji Hiromatsu, Ken Tomotsune, Mitsunori Yamakawa, i Kiyoshi Hayasaka. 2020. „Diabetes Mellitus Exacerbates Citrin Deficiency via Glucose Toxicity.” <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 164 (czerwiec): 108159. <a href="https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108159">https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108159</a> .
Rekomendacje kliniczne	
<b>ACR 2016</b>	American College of Radiology.ACR Appropriateness Criteria@Chylothorax Treatment Planning(Expert Panel on Vascular Imaging and Interventional Radiology). <a href="https://acsearch.acr.org/docs/3099053/Narrative/(dostęp:07.06.2019)">https://acsearch.acr.org/docs/3099053/Narrative/(dostęp:07.06.2019)</a>
<b>AGE 2010</b>	Yang Y (edit) Nutritional Interventions for Children with Special Health Care Needs, Washington State Department of Health, Third Edition, 2010

<b>Baumgartner 2014</b>	Baumgartner M. et al: Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic academia; Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:130
<b>BIMDG 2020</b>	British inherited Metabolic Disease Group. Management of newborn babies with a family history of a fatty acid oxidation disorder (even if only suspected). 2020
<b>Clinical Paediatric Dietetics (BDA) 2015</b>	Dixon M., Stafford J., White F., Clayton N., Gallagher J., Disorders of Mitochondrial Energy Metabolism, Lipid Metabolism and Other Disorders, s. 588-636 w: Shaw V. (red.), Clinical Paediatric Dietetics, John Wiley & Sons, Ltd, Wielka Brytania, 2015, DOI: 10.1002/9781118915349, <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349</a>
<b>EMID 2014</b>	Rekomendacje kliniczne European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases; Methylmalonic and Propionic acidurias: Quick reference guide <a href="https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/MMA_PA%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf">https://www.e-imd.org/files/medias/files/recommendations/MMA_PA%20guideline_Quick%20reference%20guide_201408.pdf</a>
<b>ESC/EAS 2019</b>	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
<b>PTK 2018</b>	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
<b>SERN i GMDI 2019</b>	VLCAD Nutrition Management Guidelines <a href="https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/106/nr/0/0/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.0/%3Cspan%20class=%22bold%22%3ENutrition%20Recommendations%3C/span%3E">https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/106/nr/0/0/VLCAD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.0/%3Cspan%20class=%22bold%22%3ENutrition%20Recommendations%3C/span%3E</a> (ostatni dostęp: 13.05.2021 r.)
<b>Zalecenia dietetyczne 2020</b>	Albrecht P, Pituch-Zdanowska A, Bandura A. Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenia dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. 2020 <a href="https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf">https://e-forum.pl/uploads/files/products/Wybrane%20wrodzone%20wady%20metabolizmu.pdf</a> w: <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/#">https://www.dietywpediatrii.pl/#</a>
<b>Zalecenia dietetyczne pediatrii 2019</b>	Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych. <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/">https://www.dietywpediatrii.pl/</a> <a href="https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu">https://www.dietywpediatrii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Lipiński 2020</b>	Lipiński, Patryk, i Anna Tyłki-Szymańska. 2020. „Wrodzone zaburzenie deglikozylacji związane z deficytem N-gl kanazy 1”. Postępy Biochemii 66 (1): 38–41. <a href="https://doi.org/10.18388/pb.2020_306">https://doi.org/10.18388/pb.2020_306</a> .
<b>OT.4311.6 .2018</b>	Opracowanie nr OT.4311.6.2018. „MCT Oil. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację.” 21 marca 2018

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 13.03.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search: (((("medium-chain fatty acid") OR (mct)) OR ("medium chain triglycerides")) OR ("medium chain triglyceride")) OR ("medium-chain fatty acids")) OR ("medium-chain triglycerides")) OR ("medium-chain triglyceride")	15 503
2	Search: (((very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract])) OR (VLCAD[Title/Abstract])	468
3	Search: (((long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR (very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract])) OR (VLCAD[Title/Abstract])	468
4	Search: (((LCHAD[Title/Abstract]) OR (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract])) OR (LCHADD[Title/Abstract])	295
5	Search: ((("mitochondrial trifunctional protein deficiency"[Title/Abstract]) OR ("mitochondrial trifunctional protein deficient"[Title/Abstract])) OR ("tfp deficiency"[Title/Abstract])) OR ("tfp deficient"[Title/Abstract])	86
6	Search: ((("carnitine palmitoyltransferase i deficiency"[Title/Abstract]) OR ("carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency"[Title/Abstract])) OR ("CPT 1 deficiency"[Title/Abstract])) OR ("CPT I deficiency"[Title/Abstract])	33
7	Search: ("protein losing enteropathy"[Title/Abstract]) OR ("protein-losing enteropathy"[Title/Abstract])	1675
8	Search: (("pyruvate dehydrogenase deficiency"[Title/Abstract]) OR ("pyruvate dehydrogenase complex deficiency"[Title/Abstract])) OR (pdc[Title/Abstract])	408
9	Search: "Cardiovascular Surgical Procedures"[Mesh] Sort by: Most Recent	406608
10	Search: "cardiac surgery"[Title/Abstract]	43670
11	Search: #9 or #10	424320
12	Search: ("alagille syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Alagille Syndrome"[Title/Abstract])	829
13	Search: "Alagille Syndrome"[Mesh] Sort by: Most Recent	668
14	Search: #12 or #13	970
15	Search: "malonic aciduria"	40
16	Search: "Malonic aciduria" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	14
17	Search: #15 or #16	40
18	Search: "lipoprotein lipase deficiency"	485
19	Search: (lpl deficiency) OR ("lipoprotein lipase/deficiency")	1261
20	Search: #18 or #19	1261
21	Search: #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	429063
22	Search: #1 and #21	253
23	Search: #1 and #21 Filters: English	231
24	Search: #1 and #21 Filters: English, Polish	232
25	Search: #1 and #21 Filters: English, Polish, from 2018/3/13 - 2021/4/29	29

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 29.04.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 13.03.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"medium-chain triglyceride".mp. or exp medium chain triacylglycerol/	4272
2	"medium-chain triglycerides".mp. or exp medium chain triacylglycerol/	4503
3	"medium-chain fatty acids".mp. or exp medium chain fatty acid/	12743
4	"medium-chain fatty acid".mp. or medium chain fatty acid/	1607
5	mct.mp.	10023
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	24843
7	very long chain acyl-coA dehydrogenase deficiency.ab,ti.	236
8	Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.ab,ti.	38
9	Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency.ab,ti.	236
10	VLCAD.ab,ti.	503
11	7 or 8 or 9 or 10	653
12	LCHAD.ab,ti.	297
13	long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase deficiency.ab,ti.	112
14	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency.ab,ti.	24
15	LCHADD.ab,ti.	90
16	long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency.ab,ti.	112
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	414
18	mitochondrial trifunctional protein deficiency.ab,ti.	68
19	tfp deficiency.ab,ti.	39
20	18 or 19	98
21	carnitine palmitoyltransferase i deficiency.ab,ti.	15
22	carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency.ab,ti.	2
23	CPT 1 deficiency.ab,ti.	10
24	CPT I deficiency.ab,ti.	21
25	21 or 22 or 23 or 24	40
26	hypertriglyceridemia.ab,ti.	14448
27	protein losing enteropathy.ab,ti.	1934
28	pyruvate dehydrogenase deficiency.ab,ti.	184
29	pyruvate dehydrogenase complex deficiency.ab,ti.	122
30	pdcd.ab,ti.	150
31	28 or 29 or 30	441
32	cardiac surgery.ab,ti.	55608
33	cardiac surgery.mp. or exp heart surgery/	335872
34	32 or 33	335872
35	alagille syndrome.mp. or Alagille syndrome/	1822
36	malonic aciduria {No Related Terms}	54
37	malonic aciduria.ab,ti.	53
38	lipoprotein lipase deficiency.mp. or hyperlipoproteinemia type 1/	956
39	carnitine acylcarnitine translocase deficiency.ab,ti.	74
40	CACT deficiency.ab,ti.	48
41	39 or 40	99
42	11 or 17 or 20 or 25 or 26 or 27 or 31 or 34 or 35 or 37 or 38 or 41	355922

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
43	6 and 42	611
44	6 and 42	611
45	limit 44 to yr="2018 -Current"	144

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 30.04.2021 r. data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 13.03.2018 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(medium-chain fatty acid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	343
#2	(medium-chain triglyceride):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	647
#3	(medium-chain fatty acids):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	343
#4	(MCT):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1125
#5	#1 or #2 or #3 or #4	1476
#6	(very long chain fatty acyl-CoA dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#7	(Very long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#8	(Very Long Chain Acyl CoA Dehydrogenase Deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#9	(VLCAD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#10	(LCHAD deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#11	("Long-chain L-3 hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	("long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#13	(LCHADD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	(mitochondrial trifunctional protein deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9
#15	(TFP deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6
#16	(carnitine palmitoyltransferase i deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#17	(carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	(CPT 1 deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#19	(CPT I deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#20	(hypertriglyceridemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2064
#21	(protein losing enteropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#22	(pyruvate dehydrogenase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#23	(pyruvate dehydrogenase complex deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
#24	(cardiac surgery):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18546
#25	MeSH descriptor: [Thoracic Surgery] explode all trees	164
#26	(Alagille syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#27	(malonic aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#28	(lipoprotein lipase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53
#29	(carnitine acylcarnitine translocase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#30	(CACT deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#31	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30	20868
#32	#5 and #31 with Cochrane L brary publication date Between Mar 2018 and May 2021	22

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania (nowe wskazania) w bazie Medline 29.04.2021 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Methylmalonic Aciduria[Title/Abstract]	622
#2	Search: "Methylmalonic acidemia" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	266
#3	Search: "Congenital disorder of glycosylation type 1A" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	46
#4	Search: "Pmm2-CDG" or "Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A" or "Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndrome Type Ia" or "Phosphomannomutase 2 deficiency" or "Congenital Disorder of Glycosylation, Type Ia" or "Congenital Disorder of Glycosylation Type Ia" or "PMM2 deficiency" or "Jaeken syndrome"	212
#5	Search: "Chylothorax"[Mesh] Sort by: Most Recent	3,054
#6	Search: Chylothorax	4,196
#7	Search: "Citrullinemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	306
#8	Search: Citrullinemia	654
#9	Search: #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	5,868
#10	Search: (((("medium-chain fatty acid") OR (mct)) OR ("medium chain triglycerides")) OR ("medium chain triglyceride")) OR ("medium-chain fatty acids")) OR ("medium-chain triglycerides")) OR ("medium-chain triglyceride")	15,504
#11	Search: #9 and #10	189

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania (nowe wskazania) w bazie Embase 29.04.2021 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp methylmalonic aciduria/	828
2	Methylmalonic Aciduria.ab,kw,ti.	790
3	1 or 2	1009
4	exp "congenital disorder of glycosylation type 1a"/	220
5	Congenital disorder of glycosylation type 1A.ab,kw,ti.	19
6	("Pmm2-CDG" or "Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A" or "Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndrome Type Ia" or "Phosphomannomutase 2 deficiency" or "Congenital Disorder of Glycosylation, Type Ia" or "Congenital Disorder of Glycosylation Type Ia" or "PMM2 deficiency" or "Jaeken syndrome").ab,kw,ti.	325
7	Chylothorax.ab,kw,ti.	3766
8	exp chylothorax/	5110
9	exp citrullinemia type II/	115
10	Citrullinemia.ab,kw,ti.	584
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	7568
12	medium-chain triglyceride.ab,kw,ti.	1171
13	medium-chain triglycerides.ab,kw,ti.	1528
14	medium chain fatty acid.ab,kw,ti.	551
15	exp medium chain fatty acid/	12282
16	medium-chain fatty acids.ab,kw,ti.	1241
17	12 or 13 or 14 or 15 or 16	15185
18	11 or 17	22529
19	11 and 17	224

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania (nowe wskazania) w bazie Cochrane 29.04.2021 r.**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Methylmalonic Aciduria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#2	(Congenital disorder of glycosylation type 1A):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#3	("Pmm2-CDG" or "Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1A" or "Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndrome Type Ia" or "Phosphomannomutase 2 deficiency" or "Congenital Disorder of Glycosylation, Type Ia" or "Congenital Disorder of Glycosylation Type Ia" or "PMM2 deficiency" or "Jaeken syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#4	MeSH descriptor: [Chylothorax] explode all trees	8
#5	(Chylothorax):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#6	(Citrullinemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#7	MeSH descriptor: [Citrullinemia] explode all trees	1
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7	102
#9	((((("medium-chain fatty acid") OR (mct)) OR ("medium chain triglycerides")) OR ("medium chain triglyceride")) OR ("medium-chain fatty acids")) OR ("medium-chain triglycerides")) OR ("medium-chain triglyceride")):ti,ab,kw	1395
#10	#8 and #9	5