



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**MCT Procal we wskazaniach:**

deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT), deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.23.2022

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.8.2019)

Data ukończenia: 9 marca 2023 r.

## Wykaz skrótów

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>AOTM/AOTMiT</b>            | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>CPT</b>                    | deficyt palmitylotransferazy karnityny  |
| <b>Cr</b>                     | kreatynina  |
| <b>HTA</b>                    | ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )  |
| <b>LCHAD</b>                  | dehydrogenaza 3-hydroksyacylo-koenzymu A długołańcuchowych kwasów tłuszczowych  |
| <b>LCT</b>                    | długołańcuchowe kwasy tłuszczowe  |
| <b>MCT</b>                    | średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe  |
| <b>MZ</b>                     | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>śsspż</b>                  | środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego   |
| <b>Technologia</b>            | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji |
| <b>URPL</b>                   | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych   |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)                               |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)  |
| <b>VLCAD</b>                  | dehydrogenaza acylo-CoA kwasów tłuszczowych o bardzo długim łańcuchu  |
| <b>WHO</b>                    | Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )   |

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

**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 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Wykaz skrótów .....</b>  | <b>2</b>  |
| <b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                           | <b>5</b>  |
| 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia .....                | 6         |
| <b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>                                  | <b>7</b>  |
| <b>3. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>                             | <b>12</b> |
| 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....                               | 12        |
| 3.2. Opis badań włączonych do analizy .....                             | 13        |
| 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....                         | 13        |
| 3.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ..... | 16        |
| 3.5. Ograniczenia badań i analizy .....                                 | 16        |
| <b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>                            | <b>17</b> |
| <b>5. Podsumowanie .....</b>  | <b>18</b> |
| <b>6. Źródła .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>7. Załączniki .....</b>  | <b>21</b> |
| 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....                            | 21        |

## 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. 2022 poz. 2561 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.8.2019<sup>1</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2019 (nr w BIP 88/2019<sup>2</sup>) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 53/2019 (nr w BIP 88/2019<sup>3</sup>) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, jednocześnie wydając negatywne Stanowisko RP i Rekomendację Prezesa dla wskazania acyduria malonowa.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Dodatkowo, pismem z dnia 5.12.2022 r., PLD.45341.1251.2022.2.KB, 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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), oprócz wymienionych powyżej wskazań, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację MCT Procal, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 16 g, we wskazaniu niewymienionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT).

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego wraz z omówieniem sposobem leczenia.

### Deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT)

Rozróżnia się dwa typy deficytu palmitylotransferazy karnityny: typ 1A oraz typ 2.

#### Deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 1A (deficyt CPT1)

Wrodzony defekt metaboliczny wpływający na mitochondrialne utlenianie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych w wątrobie i nerkach. Charakteryzuje się nawracającymi atakami hipoglikemii hipoketotycznej o różnym nasileniu (powodowanymi głodem lub współistniejącą chorobą) oraz zwiększonym ryzykiem encefalopatii wątrobowej, prowadzącej do niewydolności wątroby. Dotychczas opisano ok. 50 przypadków.

Leczenie polega przede wszystkim na unikaniu głodzenia. Dodatkowo u dzieci można stosować nocne dokarmianie surową skrobią kukurydzianą i/lub dietę o obniżonej zawartości tłuszczu i suplementację średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. *medium-chain triglycerides*, MCT). Rokowanie jest korzystne pod warunkiem podjęcia leczenia.

Źródło: *orpha.net*

#### Deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 2 (deficyt CPT2)

Dziedziczne zaburzenie metaboliczne wpływające na mitochondrialne utlenianie długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Opisano trzy postacie choroby: postać miopatyczna (charakteryzuje się nawracającymi atakami rhabdomyolizy, bólami i osłabieniem mięśni wywołanymi długotrwałym wysiłkiem fizycznym, głodem, chorobą wirusową lub ekstremalnymi temperaturami), ciężka postać niemowlęca (charakteryzuje się ciężką nietolerancją głodu, prowadzącą do zaburzeń metabolicznych, takich jak hipoglikemia hipoketotyczna i encefalopatia wątrobowa) i postać noworodkowa (obejmuje objawy choroby wieku dziecięcego oraz cechy dysmorficzne (np. torbielowate dysplastyczne nerki)).

Leczenie opiera się na unikaniu długotrwałego postu (>12 h) oraz diecie niskotłuszczowej i wysokowęglowodanowej. Najczęstsza postać miopatyczna ma dobre rokowanie pod warunkiem leczenia.

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/088/RPT/OT.4311.8.2019\\_MCT\\_procal.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/RPT/OT.4311.8.2019_MCT_procal.pdf) (dostęp: 21.02.2023 r.)

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/088/SRP/U\\_25\\_253\\_190701\\_s\\_55\\_MCT%20procal\\_import\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/SRP/U_25_253_190701_s_55_MCT%20procal_import_zacz.pdf) (dostęp: 21.02.2023 r.)

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/088/REK/RP\\_53\\_2019\\_MCT\\_procal.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/088/REK/RP_53_2019_MCT_procal.pdf) (dostęp: 21.02.2023 r.)

Ciężka postać niemowlęca może prowadzić do nagłej śmierci w okresie niemowlęcym z powodu napadowych zaburzeń rytmu serca. Postać noworodkowa jest prawie zawsze śmiertelna w pierwszych miesiącach życia.

Źródło: *orpha.net*

## 1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45341.1251.2022.2.KB z dnia 5.12.2022 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu MCT Procal wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w latach 2021-2022.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 421,09 zł za opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 16 g.

W latach 2021-2022 wydano łącznie 57 zgód na refundację produktu MCT Procal dla 29 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 196 tys. zł (sprowadzono 465 opak.).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Liczba wydanych zgód na refundację produktu MCT Procal w ramach importu docelowego w podziale na wskazania w latach 2021-2022**

| Wskazanie                                    | Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) | Pozytywnie rozpatrzone wnioski | Liczba opakowań | Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł] |
|--|--|--------------------------------|-----------------|---|
| deficyt LCHAD                                | 18                                       | 37                             | 355             | 149 486,95                                    |
| deficyt VLCAD                                | 5  | 8                              | 64              | 26 949,76                                     |
| deficyt dehydrogenazy pirogronianu           | 1  | 5                              | 15              | 6 316,35                                      |
| deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT) | 1  | 2                              | 6               | 2 526,54                                      |
| deficyt transportera glukozy GLUT-1          | 3  | 4                              | 22              | 9 263,98                                      |
| acyduria malonowa                            | 1  | 1                              | 3               | 1 263,27                                      |
| <b>Łącznie</b>                               | <b>29</b>                                | <b>57</b>                      | <b>465</b>      | <b>195 806,85</b>                             |

Do pisma zlecającego MZ załączono również informacje, że w ramach importu docelowego w latach 2021-2022 sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniach, tj. MCT Oil, Monogen, Liquigen, Lipistart, Fruiti Vits, SOS 10, SOS 20, SOS 25, Milupa Basic-F, DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit, K.Yo, Betaquik. Nie podano informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 21-23.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. MCT Procal z roku 2019 (OT.4311.8.2019; wskazania: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa) oraz odnalezienie wytycznych dla nowego wskazania wymienionego w zleceniu MZ (deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT)).

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką i gastroenterologią:
  - Polskie Towarzystwo Dietetyki (PTD), <https://ptd.org.pl/>
  - Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej 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:
  - 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/>
  - Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN), <https://ptneuro.pl/>
  - International League Against Epilepsy (ILAE), <https://www.ilae.org/>
  - Polskie Towarzystwo Epileptologii (PTE), <http://www.epilepsy.org.pl/>
  - European Academy of Neurology (EAN), <https://www.ean.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/>
  - American Epilepsy Society (AES), <https://www.aesnet.org>
  - College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP), <https://cpnp.org>
- inne:
  - 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 (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <https://www.sign.ac.uk/>
  - World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/publications/who-guidelines>

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, carnitine palmitoyltransferase i deficiency guidelines, carnitine palmitoyltransferase ii deficiency guidelines, CPT 1 deficiency guidelines, CPT 2 deficiency guidelines, pyruvate dehydrogenase deficiency guidelines, malonic aciduria guidelines, MCT oil guidelines, medium chain triglycerides guidelines.

Poniżej zamieszczono wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu dla MCT Procal oraz wytyczne dla nowego wskazania (bez daty odcięcia).

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

| Organizacja, rok (kraj/region)  | Rekomendowane interwencje   |
|---|---|
| <b>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów - zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</b><br><b>Zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji, m.in.: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b> |   |
| <p><b>BIMDG 2017</b><br/>(aktualizacja 2020)<br/>(Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji</p>  | <p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów - zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u><br/> Zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji, m.in.: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b></p> <p>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych powodują niezdolność do metabolizowania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Bez uważnego i odpowiedniego leczenia dietetycznego choroba może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu i śmierci.</p> <p>Leczenie dietetyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczenie lipolizy/unikanie długich okresów głodzenia (może być konieczne podawanie surowej skrobi kukurydzianej);</li> <li>• dostarczanie odpowiedniej ilości energii (60% energii pochodzi z węglowodanów);</li> <li>• ograniczenie spożycia długołańcuchowych trójglicerydów w celu dostarczenia 5-15% kalorii pochodzących z tłuszczu (w zależności od stanu);</li> <li>• suplementacja olejem/emulsjami/proszkiem MCT (dostarczają 20-25% kalorii);</li> <li>• suplementacja witamin, minerałów, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym DHA i AA.</li> </ul> <p><b>Produkty MCT w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych:</b><br/> <b>Produkty na bazie MCT są niezbędne do zaspokojenia zapotrzebowania energetycznego na dziecie o niskiej zawartości LCT, pod warunkiem, że MCT jest tolerowane.</b></p> <p>Dawkowanie: Dawkę i rodzaj produktu powinien zawsze ustalić specjalista dietetyk w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p>Podanie: doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową/gastrostomijną.</p> <p>W czasie ciąży konieczne postępowanie dietetyczne i regularna kontrola stanu pacjentki.</p> <p>W przypadku narażenia na dekomensację metaboliczną (zwiększona lipoliza i utlenianie kwasów tłuszczowych) konieczne jest ustalone postępowanie awaryjne dostosowane do wieku i masy pacjenta (częste podawanie płynów o wysokiej zawartości węglowodanów i regularne monitorowanie).</p> <p>Zalecane produkty, m.in.: Nonogen, Low Fat Module, MCT Oil, Liquigen, Lipistart, <b>MCT procal</b>.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>                                 |
| <p><b>van Calcar 2020</b><br/>(aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2019)<br/>(USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>autorzy nie zgłosili konfliktu interesów</p>                         | <p><u>Wytyczne dot. deficytu VLCAD</u></p> <p>Żywienie w czasie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U wszystkich chorych należy stosować strategie zapobiegania stanom, które mogą prowadzić do dekomensacji metabolicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>- regularnie spożywać posiłki (unikać okresów głodu), planować aktywność fizyczną zgodnie z możliwościami i zapewnić przed i podczas ćwiczeń zwiększoną podaż energii;</li> <li>- trzeba rozważyć założenie zgłębnika u chorych z ciężkim VLCAD, którzy mają problemy ze spożywaniem odpowiedniej ilości kalorii (i z tego powodu są często hospitalizowane);</li> <li>- odradza się stosowanie glukometrów do monitorowania stanu chorego, ponieważ hipoglikemia prawdopodobnie nie będzie głównym objawem;</li> <li>- opiekunowie powinni dysponować pisemną instrukcją postępowania w przypadku potrzeby pilnej pomocy medycznej (rekomendacja: konsensus; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> </li> <li>• Podczas choroby należy dostosować dietę do nasilenia występujących objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>- u osób, które były bezobjawowe, ale u których pojawiły się komplikacje, należy ograniczyć podaż długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w zależności od nasilenia aktualnych objawów;</li> <li>- u osób z ostrą rabdomiolizą, należy podawać węglowodany (doustnie lub dożylnie) (rekomendacja: rzetelna; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> </li> <li>• Jeśli choroba ma łagodny przebieg (chory nie wymaga hospitalizacji) po konsultacji z zespołem medycznym, należy: <ul style="list-style-type: none"> <li>- często podawać napoje wysokowęglowodanowe (polimery glukozy lub proste/ złożone węglowodany), aby utrzymać normalne spożycie energii, w celu zapobiegania katabolizmowi;</li> <li>- skrócić czas między posiłkami, względem normalnego schematu (rekomendacja: słaba; zastosowanie kliniczne: konieczność).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Rekomendacja na podstawie jakości dowodów:</i></p> <p><i>Silna – korzyści wyraźnie przewyższają szkody (lub szkody wyraźnie przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej); jakość potwierdzających dowodów: doskonała/ dobra (stopień I/ II); w niektórych</i></p> |



| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
|  | <p>określonych okolicznościach można sformułować silną rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści zdecydowanie przeważają nad szkodami;</p> <p><i>Rzetelna</i> – korzyści przewyższają szkody (lub szkody przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej), ale jakość dowodów jest niższa niż powyżej; w niektórych określonych okolicznościach można sformułować rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wyższej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści przeważają nad szkodami;</p> <p><i>Słaba</i> – jakość dowodów jest niska lub badania wykazują nieznaczną przewagę jednego podejścia nad drugim;</p> <p><i>Konsensus</i> – opinia ekspertów (konsensus) potwierdza zalecenie, mimo że dostępne dowody nie przedstawiają spójnych wyników lub brakuje badań;</p> <p><i>Niedostateczne dowody</i> – brak odpowiednich dowodów (z badań i praktyki klinicznej) i/lub niejasna równowaga między korzyściami a szkodami</p> <p><i>Zastosowanie kliniczne:</i></p> <p><i>Konieczność</i> – rekomendacja powszechnie, bezwarunkowo akceptowana w populacji docelowej;</p> <p><i>Warunkowe</i> – rekomendacja zawiera informację o ograniczeniu jej zastosowania</p>   |
| <p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019</b><br/>(Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji</p>  | <p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów - zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u></p> <p>Zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji, m.in.: <b>deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b></p> <p><u>Leczenie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa.</li> <li>• Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi.</li> <li>• Unikanie pozostawania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku &gt; 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii.</li> <li>• Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (Vitaflor), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Bebilon pepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub MCT Oil (SHS International).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p> |
| <p><b>Deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1</b><br/><b>Diety ketogeniczne (KD) w leczeniu epilepsji</b></p>                      |  |
| <p><b>NICE 2022</b><br/>(Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji</p>  | <p><u>Leczenie niefarmakologiczne w przypadku schorzeń powiązanych z występowaniem epilepsji:</u></p> <p>Dieta ketogeniczna (np. <b>deficyt transportera glukozy GLUT-1</b>, epilepsja związana z <b>niedoborem dehydrogenazy pirogronianowej</b>).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>   |
| <p><b>SIGN 2021</b><br/>(Szkocja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji</p>  | <p><b><u>Deficyt transportera glukozy GLUT-1:</u></b></p> <p>Zalecana jest dieta ketogeniczna, która powinna zostać wprowadzona jak najszybciej po diagnozie (rekomendacja silna).</p> <p>* Dieta ketogeniczna powinna być stosowana przez całe życie.</p> <p><b><u>Deficyt dehydrogenazy pirogronianu:</u></b></p> <p>Dieta ketogeniczna może być rozważona jako możliwość terapii tak szybko jak to możliwe, najlepiej jako część próby klinicznej ze ścisłą obserwacją (rekomendacja warunkowa).</p> <p>* Jeżeli okaże się skuteczna dieta ketogeniczna powinna być stosowana przez całe życie.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i></p> <p><i>silne</i> – interwencje powinny być zastosowane, eksperci są przekonani, że w większości przypadków interwencja przyniesie więcej pożytku niż szkody;</p> <p><i>warunkowe</i> – zaleca się rozważenie zastosowania interwencji, prawdopodobnie przyniesie więcej pożytku niż szkody</p> <p>* <i>zalecana praktyka oparta na doświadczeniu ekspertów</i></p>   |
| <p><b>Glut1DS Group 2020</b><br/>(międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>część autorów zadeklarowała obecność potencjalnego konfliktu interesów</p> | <p><b><u>Deficyt transportera glukozy GLUT-1</u></b></p> <p>Dieta o niskim indeksie glikemicznym nie jest zalecana w postępowaniu z Glut1DS (12/13, 92%*).</p> <p>Terapia dietą ketogeniczną (KD) jest leczeniem z wyboru w przypadku niedoboru transportera GLUT-1 (Glut1DS), interwencję żywieniową należy rozpocząć jak najwcześniej (13/13, 100%*). Wszyscy eksperci zalecają kontynuowanie KD tak długo, jak toleruje to pacjent.</p> <p>U dzieci w wieku poniżej dwóch lat leczeniem z wyboru jest klasyczna dieta ketogeniczna w proporcji tłuszczu do węglowodanów i białka 3:1. Przeważająca część ośrodków w praktyce kontynuuje klasyczną KD w celu uzyskania wysokiego stopnia ketozy, aby pokryć zapotrzebowanie energetyczne rozwijającego się mózgu. Większość ośrodków uznaje również, że zmodyfikowana dieta Atkinsa (MAD) stanowi dobrą alternatywę dla klasycznej KD dla młodzieży, dorosłych i pacjentów nieprzestrzegających zaleceń (12/13, 92%*).</p>   |

| Organizacja, rok (kraj/region)  | Rekomendowane interwencje  |
|---|--|
|   | <p>Suplementy są niezbędne w KD, z wyjątkiem stosowania suplementów karnityny.</p> <p>Aktualne dane dotyczące leków przeciwdrgawkowych w Glut1DS są kontrowersyjne i niewystarczające. Obecnie nie ma podstaw do zalecania jakiegokolwiek leku przeciwdrgawkowego w leczeniu Glut1DS i istnieją przeciwwskazania dotyczące potencjalnych szkodliwych interakcji z KD.</p> <p>Epizody napadów padaczkowych nie odpowiadające na leki przeciwdrgawkowe były leczone kwasem alfa-liponowym (2/13, 15%*), triheptanoiną (8/13, 62%*) i acetazolamid (12/13, 92%*) z zamiarem leczenia.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: nie podano</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>* - określona na podstawie zgodności ocen grona ekspertów recenzujących wzajemnie swoje stanowiska, ekspertów biorących udział w głosowaniu – 13 (100%), nie podano kategorii siły rekomendacji w zależności od wartości procentowej zgodności</i></p>                  |
| <p><b>BIMDG 2017</b><br/>(aktualizacja 2020)<br/>(Wielka Brytania)<br/><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji</p> | <p>Diety ketogeniczne są rekomendowane w leczeniu epilepsji. Polegają one na zapewnieniu bardzo wysokiej podaży tłuszczu, niskiej podaży węglowodanów i odpowiedniej ilości białka dla zapewnienia właściwego wzrostu. Dieta ketogeniczna powoduje ketozę, a ciała ketonowe są wykorzystywane jako alternatywne źródło energii dla mózgu, zapobiegając drgawkom.</p> <p>Istnieją różne rodzaje diet ketogenicznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasyczna: 90% energii pochodzi z tłuszczów;</li> <li>• Dieta MCT: z przewagą średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych;</li> <li>• Zmodyfikowana dieta ketogeniczna/zmodyfikowana dieta Atkinsa: nie ogranicza się podaży białek, 75% energii pochodzi z tłuszczów, mocno ogranicza się węglowodany.</li> </ul> <p>Zalecane produkty, m.in.: KetoCal 2,5:1, MCT Oil, Liquigen, <b>MCT procal</b>, Betaquik</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p> |

Skróty: AA – kwas arachidonowy (ang. *arachidonic acid*); CHO – węglowodany; DHA – kwas dokozaheksaenowy (ang. *docosahexaenoic acid*); Glut1DS – deficyt transportera glukozy GLUT-1 (ang. *glucose transporter type 1 deficiency syndrome (GLUT1 deficiency syndrome)*); KD – dieta ketogeniczna; LCT – długołańcuchowe trójglicerydy (ang. *long chain triglyceride*); MCT – średniołańcuchowe trójglicerydy (ang. *medium chain triglycerides*);

### Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych:

#### Zaburzenia $\beta$ -oksydacji: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD

W terapii zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zalecana jest dieta niskotłuszczowa i wysoko węglowodanowa. Dietę można uzupełniać średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Ważne jest unikanie okresów głodzenia i sytuacji mogących prowadzić do dekompensacji metabolicznej.

#### Deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1

Nie odnaleziono oddzielnych wytycznych klinicznych dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu. Wytyczne dotyczące schorzeń, w których występuje epilepsja zalecają stosowanie diety ketogenicznej (wysokotłuszczowej, klasycznej lub zmodyfikowanej, np. z wyższą podażą średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT)).

#### Acyduria malonowa

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych opisujących zalecane postępowanie dietetyczne w przypadku acydurii malonowej.

**Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla wskazania: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)**

| Organizacja, rok (kraj/region)   | Rekomendowane interwencje   |
|--|---|
| <b>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów - zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</b><br><b>Zaburzenia cyklu karnityny, m.in.: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)</b> |   |
| <p><b>BIMDG 2017</b><br/>(aktualizacja 2020)<br/>(Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji</p>   | <p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów - zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u><br/> <u>Zaburzenia cyklu karnityny, m.in.: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)</u></p> <p>Zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych powodują niezdolność do metabolizowania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Bez uważnego i odpowiedniego leczenia dietetycznego może prowadzić do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu i śmierci.</p> <p><u>Leczenie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ograniczenie lipolizy/unikanie długich okresów głodzenia (może być konieczne podawanie surowej skrobi kukurydzianej);</li> <li>• dostarczanie odpowiedniej ilości energii (60% energii pochodzi z CHO);</li> <li>• ograniczenie spożycia długołańcuchowych trójglicerydów w celu dostarczenia 5-15% kalorii pochodzących z tłuszczu (w zależności od stanu);</li> <li>• suplementacja olejem/emulsjami/proszkiem MCT (dostarczają 20-25% kalorii);</li> <li>• suplementacja witamin, minerałów, niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, w tym DHA i AA.</li> </ul> <p><b>Produkty MCT w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych:</b><br/> <b>Produkty na bazie MCT są niezbędne do zaspokojenia zapotrzebowania energetycznego na dziecie o niskiej zawartości LCT, pod warunkiem, że MCT jest tolerowane.</b></p> <p>Dawkowanie: Dawkę i rodzaj produktu powinien zawsze ustalić specjalista dietetyk w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta.</p> <p>Podanie: doustnie lub przez sondę nosowo-żołądkową/gastrostomijną.</p> <p>W czasie ciąży konieczne postępowanie dietetyczne i regularna kontrola stanu pacjentki.</p> <p>W przypadku narażenia na dekompensację metaboliczną (zwiększona lipoliza i utlenianie kwasów tłuszczowych) konieczne jest ustalone postępowanie awaryjne dostosowane do wieku i masy pacjenta (częste podawanie płynów o wysokiej zawartości węglowodanów i regularne monitorowanie).</p> <p>Zalecane produkty, m.in.: Nonogen, Low Fat Module, MCT Oil, Liquigen, Lipistart, <b>MCT procal</b>.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p> |
| <p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019</b><br/>(Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>brak informacji</p>  | <p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów - zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u><br/> <u>Zaburzenia cyklu karnityny, m.in.: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)</u></p> <p><u>Leczenie dietetyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dieta niskotłuszczowa, wysokowęglowodanowa.</li> <li>• Monitorowanie stężenia niezbędnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi.</li> <li>• Unikanie pozostawiania na czczo. W ciągu dnia regularne spożywanie posiłków i ograniczanie głodu w nocy. U niemowląt w wieku &gt; 9–12 miesięcy można podawać przed snem surową skrobię kukurydzianą (1–1,5 g/kg) w celu prewencji nocnej hipoglikemii.</li> <li>• Z wyjątkiem niedoboru dehydrogenazy acylo-CoA średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych MCADD (w tym zaburzeniu MCT są przeciwwskazane), w pozostałych zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych można stosować trójglicerydy o średniołańcuchowych kwasach tłuszczowych (MCT), co prowadzi do obniżenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. W tych okolicznościach można sięgnąć po mieszanki bogate w MCT – Lipistart (VitaFlo), Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Bebilon pepti MCT (Nutricia), Humana MCT (Humana), MCT Peptide (SHS International), a także preparaty w postaci płynu będące czystymi MCT, jak np. Liquigen lub MCT Oil (SHS International).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>   |

Skróty: AA – kwas arachidonowy (ang. *arachidonic acid*); CHO – węglowodany; DHA – kwas dokozaheksaenowy (ang. *docosahexaenoic acid*); KD – dieta ketogeniczna; LCT – długołańcuchowe trójglicerydy (ang. *long chain triglyceride*); MCT – średniołańcuchowe trójglicerydy (ang. *medium chain triglycerides*)

Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych:

Zaburzenia cyklu karnityny: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)

Nie odnaleziono oddzielnych wytycznych klinicznych dla deficytów palmitylotransferazy karnityny. Ogólne wytyczne odnoszące się do leczenia dietetycznego pacjentów cierpiących na zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zalecają ograniczenie podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz suplementację średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT).

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 21 lutego 2023 r. analitycy Agencji przeprowadzili w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library:

- aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach deficyt VLCAD, deficyt LCHAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa. Jako datę odjęcia przyjęto dzień 17.05.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.8.2019. Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do aktualizacji przeglądu.

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

|                       | Kryterium włączenia badań  | Kryterium wyłączenia badań   |
|-----------------------|--|--|
| <b>Populacja</b>      | Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>deficyt VLCAD</li> <li>deficyt LCHAD</li> <li>deficyt dehydrogenazy pirogronianu</li> <li>deficyt transportera glukozy GLUT-1</li> <li>acyduria malonowa</li> </ul>  | Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.   |
| <b>Interwencja</b>    | Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal.  | Nie zdefiniowano.  |
| <b>Komparator</b>     | Nie ograniczono.   | Nie zdefiniowano.  |
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.   | Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.   |
| <b>Typ badań</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul> |
| <b>Inne</b>           | Publikacje w języku polskim lub angielskim.  | Nie zdefiniowano.  |

- przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniu deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT). Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

**Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej (nowe wskazanie)**

|                    | Kryterium włączenia badań   | Kryterium wyłączenia badań                       |
|--------------------|---|--|
| <b>Populacja</b>   | Pacjenci z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT)</li> </ul> | Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań. |
| <b>Interwencja</b> | Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal.   | Nie zdefiniowano.                                |
| <b>Komparator</b>  | Nie ograniczono.  | Nie zdefiniowano.                                |

|                       | Kryterium włączenia badań  | Kryterium wyłączenia badań   |
|-----------------------|--|--|
| <b>Punkty końcowe</b> | Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji dotyczące odpowiedzi na leczenie oraz objawów charakterystycznych dla analizowanych wskazań.   | Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby oraz mechanizmów leczenia.   |
| <b>Typ badań</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacji poglądowe i przeglądy niesystematyczne,</li> <li>publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu,</li> <li>publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania,</li> <li>doniesienia konferencyjne,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul> |
| <b>Inne</b>           | Publikacje w języku polskim lub angielskim.  | Nie zdefiniowano.  |

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

### 3.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne oraz wyszukiwanie dla nowego wskazania) odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- badanie Lee 2020 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowaną acydurią malonową
- badanie Alsahlawi 2022 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowanym deficytem palimtylotransferazy karnityny typu II (CPT II).

Nie odnaleziono badań dla pozostałych wskazań, tj. deficytu VLCAD, deficytu LCHAD, deficytu dehydrogenazy pirogronianu, deficytu transportera glukozy GLUT-1.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

| Badanie  | Metodyka  | Skuteczność   | Bezpieczeństwo |
|--|---|---|----------------|
| <b>Acyduria malonowa</b>   |   |   |                |
| <b>Lee 2020</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br><i>Brak inf.</i><br><u>Konflikt interesów:</u><br><i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i> | <b>Typ badania:</b> opis przypadku<br><b>Populacja:</b> 3-miesięczny chłopiec z acydurią malonową<br><b>Interwencja:</b> MCT, l-karnityna, wysokowęglowodanowa /niskotłuszczowa dieta | <ul style="list-style-type: none"> <li>3-miesięczny chłopiec z Korei został przyjęty do szpitala w celu diagnostyki i leczenia kardiomegalii;</li> <li>Badania przesiewowe noworodków w kierunku dziedzicznych chorób metabolicznych wykazały brak nieprawidłowości;</li> <li>U pacjenta stosowano leczenie kardiomiopatii rozstrzeniowej digoksyną (brak informacji o dawkowaniu) na dwa tygodnie przed przyjęciem do szpitala;</li> <li>W kontrolnym badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono wad budowy serca, natomiast wykazano hipokinetyczną przegrodę międzykomorową wraz z paradoksalnym ruchem przegrody. Frakcja wyrzutowa wyniosła 28%.</li> <li>Zaobserwowano podwyższone stężenie C3DC w osoczu: 1.61 μmol/L (wartość referencyjna &lt;0.36 μmol/l) i nadmierne wydalanie malonianu z moczem: 815.04 mmol/mol kreatyniny (Cr) (wartość referencyjna: nie wykryto) oraz metylomalonianu: (146.38 mmol/mol Cr (wartość referencyjna &lt;3.6 mmol/mol Cr), natomiast w genie MLYCD zidentyfikowano dwa warianty patogenne, w tym nową mutację kodonu start (c.1A&gt;G);</li> </ul> | -              |

| Badanie   | Metodyka  | Skuteczność  | Bezpieczeństwo |
|---|---|--|----------------|
|   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeprowadzone analizy biochemiczne i genu MLYCD potwierdziły diagnozę acydurii malonowej;</li> <li>Rozpoczęto dietę niskotłuszczową z zastosowaniem długo- i średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT) i suplementację L-karnityną (100 mg/kg/dzień);</li> <li>Po 3 tygodniach leczenia, w echokardiogramie zaobserwowano poprawę frakcji wyrzutowej serca do poziomu 42%, aczkolwiek poziom C3DC w osoczu był nadal podwyższony: 2,22 <math>\mu\text{mol/l}</math>;</li> <li>Po 7 miesiącach czynność serca pacjenta uległa poprawie się – frakcja wyrzutowa serca wyniosła 63% (wynik w normie) z poziomem C3DC w osoczu wynoszącym 1,53 <math>\mu\text{mol/l}</math>;</li> <li>Po 9 miesiącach leczenia stężenie malonianu i metylomalonianu w moczu zmniejszyło się odpowiednio do poziomu 150,11 oraz 15,11 mmol/mol Cr;</li> <li>W momencie zakończenia badania (obserwacji pacjenta) miał on 5 lat i kontynuował dietę (MCT) oraz stosował suplementację l-karnityną oraz karwedilol. Rozwój pacjenta był prawidłowy (wzrost w przedziale 25–50 percentyla; masa ciała w przedziale 50–75 percentyla; obwód głowy w przedziale 50–75 percentyla). Wykazywał natomiast ogólne opóźnienie rozwojowe i wymagał terapii logopedycznej i fizjoterapeutycznej.</li> </ul>  |                |
| <b>Deficyt CPT II</b>   |   |  |                |
| <p><b>Alsahlawi 2022</b><br/> <u>Źródło finansowania:</u><br/> <i>Brak inf.</i><br/> <u>Konflikt interesów:</u><br/> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i></p> | <p><b>Typ badania:</b> opis przypadku<br/> <b>Populacja:</b> 7-letni chłopiec z deficytem CPT II<br/> <b>Interwencja:</b> MCT, l-karnityna, dieta beztłuszczowa</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjent został przyjęty do szpitala w okresie niemowlęcym w celu wykonania diagnostyki w kierunku chorób metabolicznych, co było wynikiem nagłej śmierci bliźniaczki pacjenta w wieku 10 tygodni spowodowanej licznymi komplikacjami zdrowotnymi sugerującymi chorobę metaboliczną;</li> <li>Na podstawie wyników echokardiogramu (łagodny przerost lewej komory i przegrody serca) i tandemowej spektrometrii mas (bardzo niskie stężenie wolnej l-karnityny w surowicy) podejrzewano zaburzenie metaboliczne kwasów tłuszczowych, aczkolwiek analiza genetyczna była niejednoznaczna;</li> <li>Mimo braku ostatecznej diagnozy, u pacjenta rozpoczęto suplementację l-karnityny oraz średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT) oraz stosowano dietę niskotłuszczową;</li> <li>W wieku 12 miesięcy pacjent doznał pierwszego kryzysu metabolicznego (glukoza: 1,7 mmol/l [zakres referencyjny: 3,5-5,5 mmol/l], amoniak: 42 <math>\mu\text{mol/l}</math> [zakres referencyjny: 11-35 <math>\mu\text{mol/l}</math>], kinaza kreatynowa: 2423 jedn./l [zakres referencyjny: &lt;228 jedn./l]);</li> <li>W wieku dwóch lat pacjent doznał kolejnego kryzysu metabolicznego (gorączka, wymioty, hipoglikemia, leukocytoza, hiperamonemia, wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej). Przeprowadzono kolejne testy genetyczne – sekwencjonowanie Sangera wykazało obecność wariantu c.161T&gt;G (p.ille54Ser) w genie CPTII, co ostatecznie potwierdziło diagnozę;</li> <li>W wieku 6 lat pacjent przeżył kolejny kryzys metaboliczny spowodowany infekcją wirusową (COVID-19), został przyjęty do szpitala na 7 dni i wypisany do domu w dobrym stanie klinicznym bez komplikacji;</li> </ul> | -              |

| Badanie | Metodyka | Skuteczność  | Bezpieczeństwo |
|---------|----------|--|----------------|
|         |          | <ul style="list-style-type: none"><li>W momencie zakończenia badania (obserwacji pacjenta) miał on 7 lat i przez cały okres (od wieku niemowlęcego) kontynuował dietę (m.in. MCT). Wykazywał normalny rozwój zarówno fizyczny, jak i psychiczny.</li></ul> |                |

Skróty: MCT – średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe, Cr – kreatynina; CPT – deficyt palmitylotransferazy karnityny

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

#### **Informacje na podstawie ulotki MCT Procal**

Produkt może być stosowany jedynie pod nadzorem medycznym.

Produkt nie nadaje się do stosowania jako jedyne źródło pożywienia.

Produkt można stosować od 3. roku życia.

Produkt wyłącznie do stosowania dojelitowego.

W ulotce produktu wskazano, że proszek nie powinien być rozpuszczany w sokach owocowych.

Produkt zawiera białka mleka.

### **3.5. Ograniczenia badań i analizy**

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu MCT Procal. W odnalezionych badaniach wskazano jedynie, że stosowana była dieta uwzględniająca podaż średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT). Badania te charakteryzują się bardzo niską jakością, gdyż stanowią jedynie opisy przypadków. Ponadto, w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego, nie odnaleziono nowych dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem VLCAD, deficytem LCHAD, deficytem dehydrogenazy pirogronianu, deficytem transportera glukozy GLUT-1.



## **4. Opinie ekspertów klinicznych**

Zwrócono się z prośbą o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Do momentu zakończenia pracy nad raportem nie otrzymano odpowiedzi.

## 5. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561 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 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.8.2019 – ocena zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego MCT Procal we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

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

Dodatkowo, pismem z dnia 5.12.2022 r., PLD.45341.1251.2022.2.KB, 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 2022 r., poz. 2555, z późn. zm.), oprócz wymienionych powyżej wskazań, zlecił zbadanie zasadności wydawania zgód na refundację MCT Procal, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 16 g, we wskazaniu niewymienionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT).

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 421,09 zł za opakowanie zbiorcze 30 saszetek po 16 g.

W latach 2021-2022 wydano łącznie 57 zgód na refundację produktu MCT Procal dla 29 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 196 tys. zł (sprowadzono 465 opak.).

### Rekomendacje kliniczne

W dniach 21-23.02.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. MCT Procal z roku 2019 (OT.4311.8.2019; wskazania: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa) oraz odnalezienie wytycznych dla nowego wskazania wymienionego w zleceniu MZ (deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT)).

Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych:

Zaburzenia  $\beta$ -oksydacji: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD

W terapii zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zalecana jest dieta niskotłuszczowa i wysoko węglowodanowa. Dietę można uzupełniać średniołańcuchowymi kwasami tłuszczowymi (MCT). Ważne jest unikanie okresów głodzenia i sytuacji mogących prowadzić do dekompensacji metabolicznej.

Zaburzenia cyklu karnityny: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT I oraz CPT II)

Nie odnaleziono oddzielnych wytycznych klinicznych dla deficytów palmitylotransferazy karnityny. Ogólne wytyczne odnoszące się do leczenia dietetycznego pacjentów cierpiących na zaburzenia utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zalecają ograniczenie podaży długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz suplementację średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT).

Deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1

Nie odnaleziono oddzielnych wytycznych klinicznych dla deficytu dehydrogenazy pirogronianu. Wytyczne dotyczące schorzeń, w których występuje epilepsja zalecają stosowanie diety ketogenicznej (wysokotłuszczowej, klasycznej lub zmodyfikowanej, np. z wyższą podażą średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT)).

Acyduria malonowa

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych opisujących zalecane postępowanie dietetyczne w przypadku acydurii malonowej.

### Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne oraz wyszukiwanie dla CPT II) odnaleziono następujące badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- badanie Lee 2020 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowaną acydurią malonową.
- badanie Alsahlawi 2022 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowanym deficytem palimtylotransferazy karnityny typu II (CPT II).

Nie odnaleziono badań dla pozostałych wskazań, tj. deficytu VLCAD, deficytu LCHAD, deficytu dehydrogenazy pirogronianu, deficytu transportera glukozy GLUT-1.

W badaniu Lee 2020 opisano przypadek 3-miesięcznego chłopca, który został przyjęty do szpitala w celu diagnostyki i leczenia kardiomegalii. W badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono wad budowy serca, natomiast stwierdzono istnienie hipokinetycznej przegrody międzykomorowej wraz z paradoksalnym ruchem przegrody, natomiast frakcja wyrzutowa wyniosła 28%. U pacjenta zaobserwowano podwyższone stężenie C3DC w osoczu, nadmierne wydalanie malonianu oraz metylomalonianu z moczem, natomiast w genie MLYCD zidentyfikowano dwa warianty patogenne, w tym nową mutację kodonu start (c.1A>G). Przeprowadzone analizy biochemiczne i genu MLYCD potwierdziły diagnozę acydurii malonowej. Wdrożono dietę niskotłuszczową z zastosowaniem długo- i średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT) i suplementację l-karnityną (100 mg/kg/dzień). Po 3 tygodniach leczenia, w echokardiogramie zaobserwowano poprawę frakcji wyrzutowej serca do poziomu 42%. Po 7 miesiącach czynność serca pacjenta uległa poprawie – frakcja wyrzutowa wyniosła 63% (wynik w normie) z poziomem C3DC w osoczu wynoszącym 1,53  $\mu\text{mol/l}$ . Po 9 miesiącach leczenia stężenie malonianu i metylomalonianu w moczu zmniejszyło się odpowiednio do poziomu 150,11 oraz 15,11 mmol/mol Cr. W momencie zakończenia badania (obserwacji pacjenta) miał on 5 lat i kontynuował dietę (MCT) oraz stosował suplementację l-karnityną oraz karwedilol. Rozwój pacjenta był prawidłowy (wzrost w przedziale 25-50 percentyla; masa ciała w przedziale 50-75 percentyla; obwód głowy w przedziale 50-75 percentyla). Wykazywał natomiast ogólne opóźnienie rozwojowe i wymagał terapii logopedycznej i fizjoterapeutycznej.

W badaniu Alsahlawi 2022 opisano przypadek pacjenta, który został przyjęty do szpitala w okresie niemowlęcym w celu wykonania diagnostyki w kierunku chorób metabolicznych. Na podstawie wyników echokardiogramu (łagodny przerost lewej komory i przegrody serca) i tandemowej spektrometrii mas (bardzo niskie stężenie wolnej l-karnityny w surowicy) podejrzewano zaburzenie metaboliczne kwasów tłuszczowych, aczkolwiek analiza genetyczna była niejednoznaczna. Mimo braku ostatecznej diagnozy, u pacjenta rozpoczęto suplementację l-karnityny oraz średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT) oraz stosowano dietę niskotłuszczową. W wieku 12 miesięcy pacjent doznał pierwszego kryzysu metabolicznego, w wieku dwóch lat drugiego – głównymi objawami były gorączka, wymioty, hipoglikemia, leukocytoza, hiperamonemia, wysokie stężenie dehydrogenazy mleczanowej. Przeprowadzono kolejne testy genetyczne – sekwencjonowanie Sangera wykazało obecność wariantu c.161T>G (p.Ile54Ser) w genie CPTII, co ostatecznie potwierdziło diagnozę, tj. deficyt palimtylotransferazy karnityny. W wieku 6 lat pacjent przeżył kolejny kryzys metaboliczny spowodowany infekcją wirusową (COVID-19). W momencie zakończenia badania (obserwacji pacjenta) miał on 7 lat i przez cały okres (od wieku niemowlęcego) kontynuował zalecaną dietę (m.in. MCT). Wykazywał on normalny rozwój zarówno fizyczny, jak i psychiczny.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu MCT Procal. W odnalezionych badaniach wskazano jedynie, że stosowana była dieta uwzględniająca podaż średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT). Badania te charakteryzują się bardzo niską jakością, gdyż stanowią jedynie opisy przypadków. Ponadto, w ramach aktualizacji przeglądu systematycznego, nie odnaleziono nowych dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem VLCAD, deficytem LCHAD, deficytem dehydrogenazy pirogronianu, deficytem transportera glukozy GLUT-1.

## 6. Źródła

### Badania pierwotne

- Alsahlawi 2022 Alsahlawi, Z., Fadhul, Z., Mahmood, A., Mohamed, A., Khalil, M., & Aljishi, E. (2022). A Case of Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency in Bahrain With a Novel Mutation. *Cureus*, 14(6).
- Lee 2020 Lee, S. H., Ko, J. M., Song, M. K., Song, J., & Park, K. S. (2020). A Korean child diagnosed with malonic aciduria harboring a novel start codon mutation following presentation with dilated cardiomyopathy. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(9), e1379.

### Rekomendacje kliniczne

- BIMDG 2017 British Inherited Metabolic Disease Group:  
<https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-child.asp> (data dostępu: 23.02.2023 r.)  
<https://bimdg.org.uk/guidelines/guidelines-adult.asp> (data dostępu: 23.02.2023 r.)  
<https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp> (data dostępu: 23.02.2023 r.)
- Glut1DS Group 2020 Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. *Epilepsia Open*. 2020;00:1–12. <https://doi.org/10.1002/epi4.12414>
- NICE 2022 National Institute for Health and Care Excellence: NICE guideline: Epilepsies in children, young people and adults (NICE 2022) [www.nice.org.uk/guidance/ng217](http://www.nice.org.uk/guidance/ng217) (data dostępu: 23.02.2023 r.)
- SIGN 2021 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Epilepsies in children and young people: investigative procedures and management. Edinburgh: SIGN 2020. (SIGN publication no. 159). [May 2021]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk> (data dostępu: 23.02.2023 r.)
- van Calcar 2020 Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab*. 2020 Sep-Oct;131(1-2):23-37. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.10.001. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33093005.
- Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019 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. <https://www.dietywpedii.pl/> <https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu> (data dostępu: 23.02.2023 r.)

### Pozostałe publikacje

- deficyt CPT1 Deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 1A [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=1215&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=CPT1&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyl-transferase-1A-deficiency&title=Carnitine%20palmitoyl%20transferase%201A%20deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1215&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CPT1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyl-transferase-1A-deficiency&title=Carnitine%20palmitoyl%20transferase%201A%20deficiency&search=Disease_Search_Simple) (data dostępu: 23.02.2023 r.)
- deficyt CPT2 Deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 2 [https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=901&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=carnitine-palmitoyltransferase-deficiency-&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyltransferase-II-deficiency&title=Carnitine%20palmitoyltransferase%20II%20deficiency&search=Disease\\_Search\\_Simple](https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=901&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=carnitine-palmitoyltransferase-deficiency-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyltransferase-II-deficiency&title=Carnitine%20palmitoyltransferase%20II%20deficiency&search=Disease_Search_Simple) (data dostępu: 23.02.2023 r.)
- MCT procal (ulotka) MCT procal <https://www.nestlehealthscience.com/vitaflor/conditions/mctprocal-hcp> (data dostępu: 23.02.2023 r.)

## 7. Załączniki

### 7.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – aktualizacja dla wskazań deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.; data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 17.05.2019 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"   | 17 303          |
| 2               | Search: MCT* OR MCFA*  | 28 027          |
| 3               | 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") OR (MCT* OR MCFA*)  | 36 559          |
| 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 long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract] OR LCHADD[Title/Abstract]))) OR (((("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract] OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract] OR TFP Deficiency[Title/Abstract]))) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract])))   | 914             |
| 5               | 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]))) OR (((((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction))) OR vlcad deficiency) OR ""VLCAD deficiency"" [Supplementary Concept] OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract] OR Acadvl[Title/Abstract] OR Vlcad-C[Title/Abstract] OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]))))  | 1 072           |
| 6               | Search: (((("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) OR (((PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR PDH[Title/Abstract])) AND Deficien*[Title/Abstract]))   | 753             |
| 7               | Search: (PDH Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDH[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Abnormal Pyruvate Metabolism[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Pyruvate Dehydrogenase,[Title/Abstract] OR Decarboxylase, Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Dehydrogenase[Title/Abstract] OR Intermittent Ataxia with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Neonatal[Title/Abstract] OR Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Type I Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract])   | 617             |
| 8               | Search: (((("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh]) OR (((PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR PDH[Title/Abstract])) AND Deficien*[Title/Abstract])) OR ((PDH Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDH[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Abnormal Pyruvate Metabolism[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Pyruvate Dehydrogenase,[Title/Abstract] OR Decarboxylase, Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Dehydrogenase[Title/Abstract] OR Intermittent Ataxia with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDHC[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Neonatal[Title/Abstract] OR Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Type I Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract])) | 1 050           |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
|                 | Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Type I Ataxia with Lactic Acidosis[Title/Abstract] OR Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract])  |                 |
| 9               | Search: (((((Deficien*[Title/Abstract]) AND ((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract]) OR SLC2A1[Title/Abstract]) OR GLUT-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR GLUT1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type1[Title/Abstract]))) OR Glut1 Deficiency Syndrome[Supplementary Concept]) OR ((De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]))  | 819             |
| 10              | Search: (((("malonic aciduria"[Title/Abstract]) OR "Malonic aciduria" [Supplementary Concept])) OR (((Malonyl-CoA decarboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Malonyl-Coenzyme A Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Malonicaciduria[Title/Abstract])) OR ((malonic[Title/Abstract]) AND aciduria[Title/Abstract]))  | 71              |
| 11              | 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 long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency[Title/Abstract]) OR LCHADD[Title/Abstract]))) OR (((((((("Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy" [Supplementary Concept]) OR Trifunctional Protein Deficiency[Title/Abstract]) OR LCHAD Deficiency[Title/Abstract]) OR TFP Deficiency[Title/Abstract]))) OR (((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR (((((((((((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]))) OR (((((((((((Sideroblastic anemia with marrow cell vacuolization and exocrine pancreatic dysfunction)) OR vlcad deficiency) OR "VLCAD deficiency" [Supplementary Concept]) OR ((Long-Chain[Title/Abstract] AND dehydrogenase[Title/Abstract] AND deficiency[Title/Abstract]))) OR Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome[Title/Abstract]) OR Acadvl[Title/Abstract]) OR Vlcad-C[Title/Abstract]) OR Vlcad-H[Title/Abstract] or VLCADD[Title/Abstract]))) OR (((("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease" [Mesh]) OR (((PDHC[Title/Abstract]) OR Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR PDH[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])) OR ((PDH Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, PDH[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Abnormal Pyruvate Metabolism[Title/Abstract] OR Ataxia, Intermittent, with Pyruvate Dehydrogenase, [Title/Abstract] OR Decarboxylase, Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Dehydrogenase[Title/Abstract] OR Intermittent Ataxia with Pyruvate Dehydrogenase Deficiency[Title/Abstract] OR PDHC Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Deficiency, Pyruvate Decarboxylase[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Neonatal[Title/Abstract] OR Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis with Ataxia, Type I[Title/Abstract] OR Ataxia with Lactic Acidosis I[Title/Abstract] OR Juvenile Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease[Title/Abstract] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease, Juvenile[Title/Abstract]))) OR (((((Deficien*[Title/Abstract]) AND ((((((Glucose Transporter Protein[Title/Abstract] OR SLC2A1[Title/Abstract]) OR GLUT-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type 1[Title/Abstract]) OR GLUT1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type-1[Title/Abstract]) OR Glucose transporter type1[Title/Abstract]))) OR Glut1 Deficiency Syndrome[Supplementary Concept]) OR ((De Vivo disease[Title/Abstract] OR Encephalopathy Due To Glut1 Deficiency[Title/Abstract] OR Glucose Transporter Protein Syndrome[Title/Abstract] OR Glucose transport defect, blood-brain barrier[Title/Abstract]))) OR (((("malonic aciduria"[Title/Abstract]) OR "Malonic aciduria" [Supplementary Concept])) OR (((Malonyl-CoA decarboxylase deficiency[Title/Abstract] OR Malonyl-Coenzyme A Decarboxylase Deficiency[Title/Abstract] OR Malonicaciduria[Title/Abstract])) OR ((malonic[Title/Abstract]) AND aciduria[Title/Abstract])) | 3 056           |
| 12              | #4 and #11   | 118             |
| 13              | #4 and #11 Filters: from 2019/5/16 - 3000/12/12 Sort by: Most Recent   | 23              |

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – aktualizacja dla wskazań deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.; data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 17.05.2019 r.)**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | exp very long chain fatty acid/ or exp very low birth weight/ or exp very low calorie diet/ | 20 172          |
| 2               | vlcad deficiency.ab,kw,ti.  | 308             |
| 3               | Long-Chain.ab,kw,ti.  | 38 433          |
| 4               | dehydrogenase.ab,kw,ti.   | 195 472         |
| 5               | deficiency.ab,kw,ti.  | 444 800         |
| 6               | 3 and 4 and 5   | 1 057           |
| 7               | "Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome".ab,kw,ti.   | 62              |
| 8               | Acadvl.ab,kw,ti.  | 256             |
| 9               | Vl cad-C.ab,kw,ti.  | 1               |
| 10              | Vl cad-H.ab,kw,ti.  | 0               |
| 11              | 1 or 2 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10  | 21 442          |
| 12              | (Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy and Neuropathy).ab,kw,ti.                   | 2               |
| 13              | trifunctional.ab,kw,ti.   | 1 893           |
| 14              | protein.ab,kw,ti.   | 3 395 389       |
| 15              | deficiency.ab,kw,ti.  | 444 800         |
| 16              | with.ab,kw,ti.  | 25 777 593      |
| 17              | myopathy.ab,kw,ti.  | 34 111          |
| 18              | neuropathy.ab,kw,ti.  | 121 828         |
| 19              | 13 and 14 and 15  | 250             |
| 20              | 13 and 14 and 15 and 16 and 17 and 18   | 14              |
| 21              | LCHAD.ab,kw,ti.   | 346             |
| 22              | 15 and 21   | 260             |
| 23              | TFP.ab,kw,ti.   | 1 909           |
| 24              | 15 and 23   | 76              |
| 25              | 19 or 20 or 22 or 24  | 424             |
| 26              | 11 or 25  | 21 607          |
| 27              | exp pyruvate dehydrogenase complex deficiency/  | 502             |
| 28              | Pyruvate.ab,kw,ti.  | 50 981          |
| 29              | Dehydrogenase.ab,kw,ti.   | 195 472         |
| 30              | Complex.ab,kw,ti.   | 1 710 350       |
| 31              | Disease.ab,kw,ti.   | 5 281 932       |
| 32              | 28 and 29 and 30 and 31   | 666             |
| 33              | PDH.ab,kw,ti.   | 3 650           |
| 34              | Decarboxylase.ab,kw,ti.   | 33 879          |
| 35              | 33 and 34   | 52              |
| 36              | PDHC.ab,kw,ti.  | 501             |
| 37              | 33 or 36  | 4 079           |
| 38              | 33 or 35 or 36  | 4 079           |
| 39              | "Deficien*".ab,kw,ti.   | 744 937         |
| 40              | 38 and 39   | 582             |
| 41              | 27 or 32 or 40  | 1 474           |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda                                       | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 42              | exp glucose transporter 1/                     | 13 076          |
| 43              | Glut1.ab,kw,ti.                                | 7 588           |
| 44              | GLUT-1.ab,kw,ti.                               | 3 724           |
| 45              | Syndrome.ab,kw,ti.                             | 1 412 058       |
| 46              | 43 or 44                                       | 10 937          |
| 47              | 39 and 45 and 46                               | 514             |
| 48              | Glucose.ab,kw,ti.                              | 713 944         |
| 49              | transporter.ab,kw,ti.                          | 142 062         |
| 50              | type1.ab,kw,ti.                                | 2 625           |
| 51              | type-1.ab,kw,ti.                               | 269 671         |
| 52              | 50 or 51                                       | 271 284         |
| 53              | 48 and 49 and 52                               | 1 241           |
| 54              | SLC2A1.ab,kw,ti.                               | 1 234           |
| 55              | 14 and 48 and 49                               | 9 868           |
| 56              | 42 or 47 or 53 or 54 or 55                     | 21 778          |
| 57              | Malonic.ab,kw,ti.                              | 2 935           |
| 58              | aciduria.ab,kw,ti.                             | 4 683           |
| 59              | 57 and 58                                      | 103             |
| 60              | Malonyl-CoA decarboxylase deficiency.ab,kw,ti. | 35              |
| 61              | 59 or 60                                       | 124             |
| 62              | 26 or 41 or 56 or 61                           | 44 894          |
| 63              | medium.ab,kw,ti.                               | 604 512         |
| 64              | chain.ab,kw,ti.                                | 781 261         |
| 65              | "triglyceride*".ab,kw,ti.                      | 376             |
| 66              | 63 and 64 and 65                               | 2               |
| 67              | "MCT*".ab,kw,ti.                               | 19 052          |
| 68              | fatty.ab,kw,ti.                                | 383 733         |
| 69              | acid.ab,kw,ti.                                 | 2 038 896       |
| 70              | 63 and 64 and 68 and 69                        | 5 900           |
| 71              | 66 or 67 or 70                                 | 24 443          |
| 72              | 62 and 71                                      | 948             |
| 73              | limit 72 to yr="2019 -Current"                 | 295             |

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – aktualizacja dla wskazań deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt dehydrogenazy pirogronianu, deficyt transportera glukozy GLUT-1, acyduria malonowa (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.; data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu: 17.05.2019 r.)**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #1              | MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees | 5               |
| #2              | (vlcad):ti,ab,kw  | 23              |
| #3              | (deficiency):ti,ab,kw   | 24 789          |
| #4              | (deficienc*):ti,ab,kw   | 27 012          |
| #5              | #3 or #4  | 27 012          |
| #6              | #2 and #5   | 17              |
| #7              | (Long-Chain):ti,ab,kw   | 2 297           |



| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #8              | (dehydrogenase):ti,ab,kw   | 4 298           |
| #9              | #5 and #7 and #8   | 20              |
| #10             | (Pearson* Marrow-Pancreas Syndrome):ti,ab,kw                             | 1               |
| #11             | (Acadvl):ti,ab,kw  | 4               |
| #12             | (Vlcad-C):ti,ab,kw   | 0               |
| #13             | (Vlcad-H):ti,ab,kw   | 0               |
| #14             | #1 and #5  | 5               |
| #15             | #14 or #6 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13                              | 28              |
| #16             | (Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy):ti,ab,kw | 0               |
| #17             | (Trifunctional):ti,ab,kw   | 38              |
| #18             | (Protein):ti,ab,kw   | 93 339          |
| #19             | (With):ti,ab,kw  | 1 527 246       |
| #20             | (Myopathy):ti,ab,kw  | 940             |
| #21             | (Neuropathy):ti,ab,kw  | 11 842          |
| #22             | #17 and #18 and #19 and #20 and #21                                      | 0               |
| #23             | (LCHAD deficiency):ti,ab,kw  | 6               |
| #24             | (LCHAD):ti,ab,kw   | 10              |
| #25             | #24 and #3   | 6               |
| #26             | #24 and #5   | 7               |
| #27             | (TFP):ti,ab,kw   | 101             |
| #28             | #27 and #5   | 8               |
| #29             | #16 or #22 or #23 or #25 or #26 or #28                                   | 11              |
| #30             | (Pyruvate):ti,ab,kw  | 819             |
| #31             | (Dehydrogenase):ti,ab,kw   | 4 298           |
| #32             | (Complex):ti,ab,kw   | 34 028          |
| #33             | (Disease):ti,ab,kw   | 429 393         |
| #34             | #30 and #31 and #32 and #33 and #3                                       | 9               |
| #35             | PDH  | 89              |
| #36             | (Decarboxylase):ti,ab,kw   | 647             |
| #37             | #30 AND #36  | 1               |
| #38             | (pdhc):ti,ab,kw  | 3               |
| #39             | #35 or #37 or #38  | 93              |
| #40             | #39 and #4   | 4               |
| #41             | (#35 or #37 or #38) and #4   | 4               |
| #42             | #34 or #37 or #35 or #38 or #40  | 102             |
| #43             | (Glut1):ti,ab,kw   | 38              |
| #44             | (GLUT-1):ti,ab,kw  | 44              |
| #45             | GLUT 1   | 106             |
| #46             | #43 OR #44 OR #45  | 144             |
| #47             | (SYNDROME):ti,ab,kw  | 103 359         |
| #48             | #46 AND #3 AND #47   | 6               |
| #49             | (Glucose):ti,ab,kw   | 75 015          |
| #50             | (transporter):ti,ab,kw   | 3 973           |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| #51             | (type1):ti,ab,kw  | 118             |
| #52             | (TYPE 1):ti,ab,kw   | 125 117         |
| #53             | TYPE-1  | 28 310          |
| #54             | #51 OR #52 OR #53   | 131 529         |
| #55             | #49 AND #50 AND #54   | 1 001           |
| #56             | (SLC2A1):ti,ab,kw   | 8               |
| #57             | (PROTEIN):ti,ab,kw  | 93 339          |
| #58             | #49 AND #50 AND #57   | 320             |
| #59             | #55 OR #56 OR #58 OR #48  | 1 149           |
| #60             | #59 AND #4  | 26              |
| #61             | (Malonic):ti,ab,kw  | 50              |
| #62             | (aciduria):ti,ab,kw   | 39              |
| #63             | #61 AND #62   | 0               |
| #64             | #15 OR #42 OR #63 OR #29  | 133             |
| #65             | (medium):ti,ab,kw   | 18 389          |
| #66             | (chain):ti,ab,kw  | 19 712          |
| #67             | (medium-chain triglyceride):ti,ab,kw  | 331             |
| #68             | (medium-chain triglyceride*):ti,ab,kw                                       | 710             |
| #69             | (TRIGLYCERIDE*):ti,ab,kw  | 25 391          |
| #70             | #65 AND #66 AND #69   | 784             |
| #71             | (mct*):ti,ab,kw   | 1 520           |
| #72             | (medium-chain):ti,ab,kw   | 910             |
| #73             | (fatty):ti,ab,kw  | 25 562          |
| #74             | (acid):ti,ab,kw   | 103 153         |
| #75             | #65 and #66   | 1 273           |
| #76             | #73 and #74   | 14 149          |
| #77             | #72 or #75  | 1 273           |
| #78             | #76 or #77  | 15 106          |
| #79             | (MCFA*):ti,ab,kw  | 103             |
| #80             | #79 OR #71 OR #78 OR #70  | 16 113          |
| #81             | #79 OR #71 OR #78 OR #70 OR #67 OR #68                                      | 16 113          |
| #82             | #81 AND #64 with Cochrane Library publication date from May 2019 to present | 5               |

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – wskazanie deficyt palmitylotransferazy karnityny (data wyszukiwania: 21.02.2023 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") OR (MCT* OR MCFA*)   | 36 559          |
| 2               | Search: ((Carnitine[Title/Abstract]) AND (palmitoyltransferase[Title/Abstract])) AND (deficienc*[Title/Abstract])   | 511             |
| 3               | Search: "Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency" [Supplementary Concept]   | 13              |
| 4               | Search: "Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency" [Supplementary Concept]  | 71              |
| 5               | Search: (((((((CPT I Deficiency[Title/Abstract]) OR (Hepatic carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency[Title/Abstract])) OR (Liver Form of Carnitine Palmitoyltransferase Deficiency[Title/Abstract])) OR (Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency[Title/Abstract])) | 45              |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
|                 | OR (Carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase I Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPT Deficiency, Hepatic, Type I[Title/Abstract]) OR (CPT 1A Deficiency[Title/Abstract]) OR (carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract]) Sort by: Most Recent  |                 |
| 6               | Search: (((((Cpt2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase 2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2[Title/Abstract])) OR (Carnitine Palmitoyltransferase I Deficiency[Title/Abstract])) OR (Cpt2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase 2 Deficiency[Title/Abstract]))  | 159             |
| 7               | Search: ((Cpt Ii Deficiency) OR (Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2)) OR (Carnitine Palmitoyltransferase Ii Deficiency)   | 224             |
| 8               | Search: (((((((Carnitine[Title/Abstract]) AND (palmitoyltransferase[Title/Abstract]) AND (deficienc*[Title/Abstract]) OR ("Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency" [Supplementary Concept]) OR ("Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency" [Supplementary Concept]) OR (((((((CPT I Deficiency[Title/Abstract]) OR (Hepatic carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Liver Form of Carnitine Palmitoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase I Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPT Deficiency, Hepatic, Type I[Title/Abstract]) OR (CPT 1A Deficiency[Title/Abstract]) OR (carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract])) OR (((((Cpt2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase 2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase Ii Deficiency[Title/Abstract]) OR (Cpt2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine palmitoyltransferase 2 Deficiency[Title/Abstract])) OR (((Cpt Ii Deficiency) OR (Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2)) OR (Carnitine Palmitoyltransferase Ii Deficiency))   | 576             |
| 9               | 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") OR (MCT* OR MCFA*)) AND (((((((Carnitine[Title/Abstract]) AND (palmitoyltransferase[Title/Abstract]) AND (deficienc*[Title/Abstract]) OR ("Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency" [Supplementary Concept]) OR ("Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency" [Supplementary Concept]) OR (((((((CPT I Deficiency[Title/Abstract]) OR (Hepatic carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Liver Form of Carnitine Palmitoyltransferase Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase IA Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase I Deficiency[Title/Abstract]) OR (CPT Deficiency, Hepatic, Type I[Title/Abstract]) OR (CPT 1A Deficiency[Title/Abstract]) OR (carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract])) OR (((((Cpt2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase 2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2[Title/Abstract]) OR (Carnitine Palmitoyltransferase Ii Deficiency[Title/Abstract]) OR (Cpt2 Deficiency[Title/Abstract]) OR (Carnitine palmitoyltransferase 2 Deficiency[Title/Abstract])) OR (((Cpt Ii Deficiency) OR (Carnitine palmitoyltransferase deficiency type 2)) OR (Carnitine Palmitoyltransferase Ii Deficiency)) | 30              |

**Strategia wyszukiwania w bazie Embase – wskazanie deficyt palmitoyltransferazy karnityny (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.)**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1               | medium.ab,kw,ti.                                  | 604 512         |
| 2               | chain.ab,kw,ti.                                   | 781 261         |
| 3               | "trigliceride*".ab,kw,ti.                         | 376             |
| 4               | 1 and 2 and 3                                     | 2               |
| 5               | "MCT*".ab,kw,ti.                                  | 19 052          |
| 6               | fatty.ab,kw,ti.                                   | 383 733         |
| 7               | acid.ab,kw,ti.                                    | 2 038 896       |
| 8               | 1 and 2 and 6 and 7                               | 5 900           |
| 9               | 4 or 5 or 8                                       | 24 443          |
| 10              | exp carnitine palmitoyltransferase II deficiency/ | 270             |
| 11              | exp carnitine palmitoyltransferase I/             | 4 056           |
| 12              | "Deficien*".ab,kw,ti.                             | 744 937         |
| 13              | 11 and 12   | 451             |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 14              | carnitine palmitoyltransferase II deficiency.ab,kw,ti.                                 | 138             |
| 15              | carnitine palmitoyltransferase I deficiency.ab,kw,ti.                                  | 17              |
| 16              | carnitine palmitoyltransferase IA deficiency.ab,kw,ti.                                 | 4               |
| 17              | carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency.ab,kw,ti.                                  | 23              |
| 18              | carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency.ab,kw,ti.                                  | 9               |
| 19              | carnitine palmitoyltransferase 1A deficiency.ab,kw,ti.                                 | 14              |
| 20              | carnitine palmitoyltransferase deficiency.ab,kw,ti.                                    | 79              |
| 21              | Carnitine.ab,kw,ti.  | 21 667          |
| 22              | palmitoyltransferase.ab,kw,ti.   | 4 713           |
| 23              | deficiency.ab,kw,ti.   | 444 800         |
| 24              | 23 and 24 and 25   | 584             |
| 25              | CPT.ab,kw,ti.  | 24 011          |
| 26              | 27 and 25  | 579             |
| 27              | CPT I Deficiency.ab,kw,ti.   | 28              |
| 28              | CPT II Deficiency.ab,kw,ti.  | 196             |
| 29              | CPT 1 Deficiency.ab,kw,ti.   | 10              |
| 30              | CPT 2 Deficiency.ab,kw,ti.   | 18              |
| 31              | 10 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 24 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 | 1 340           |
| 33              | 9 and 31   | 106             |

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – wskazanie deficyt palmitylotransferazy karnityny (data wyszukiwania: 21.02.2023 r.)**

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 1#              | (medium):ti,ab,kw  | 18 389          |
| 2#              | (chain):ti,ab,kw   | 19 712          |
| 3#              | (medium-chain triglyceride):ti,ab,kw                                 | 331             |
| 4#              | (medium-chain triglyceride*):ti,ab,kw                                | 710             |
| 5#              | (TRIGLYCERIDE*):ti,ab,kw   | 25 391          |
| 6#              | #65 AND #66 AND #69  | 784             |
| 7#              | (mct*):ti,ab,kw  | 1 520           |
| 8#              | (medium-chain):ti,ab,kw  | 910             |
| 9#              | (fatty):ti,ab,kw   | 25 562          |
| 10#             | (acid):ti,ab,kw  | 103 153         |
| 11#             | #1 and #2  | 1 273           |
| 12#             | #9 and #10   | 14 149          |
| 13#             | #8 or #11  | 1 273           |
| 14#             | #12 or #13   | 15 106          |
| 15#             | (MCFA*):ti,ab,kw   | 103             |
| 16#             | #15 OR #7 OR #14 OR #6 OR #3 OR #4                                   | 16 113          |
| 17#             | (Carnitine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)            | 1 987           |
| 18#             | (Palmitoyltransferase):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 82              |
| 19#             | (Deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)           | 27 012          |
| 20#             | #17 and #18 and #19  | 12              |
| 21#             | (Carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency):ti,ab,kw               | 4               |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| 22#             | (CPT 1):ti,ab,kw   | 1 300           |
| 23#             | (CPT1):ti,ab,kw  | 20              |
| 24#             | (carnitine palmitoyltransferase 1):ti,ab,kw  | 53              |
| 25#             | (carnitine palmitoyl transferase 1):ti,ab,kw   | 17              |
| 26#             | (CPT I):ti,ab,kw   | 423             |
| 27#             | (CPT type I):ti,ab,kw  | 74              |
| 28#             | (CPT type IA):ti,ab,kw   | 2               |
| 29#             | (carnitine palmitoyltransferase I):ti,ab,kw  | 22              |
| 30#             | (carnitine palmitoyltransferase IA):ti,ab,kw   | 1               |
| 31#             | #21 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30                                  | 1 448           |
| 32#             | #31 and #19  | 10              |
| 33#             | (Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1               |
| 34#             | (carnitine palmitoyltransferase 2):ti,ab,kw  | 47              |
| 35#             | (carnitine palmitoyltransferase II):ti,ab,kw   | 15              |
| 36#             | (CPT II):ti,ab,kw  | 412             |
| 37#             | (carnitine palmitoyl transferase 2):ti,ab,kw   | 12              |
| 38#             | (CPT 2):ti,ab,kw   | 1 322           |
| 39#             | (CPT2):ti,ab,kw  | 14              |
| 40#             | #31 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39   | 1 471           |
| 41#             | #40 and #19  | 17              |
| 42#             | #20 or #21 or #31 or #33 or #41  | 17              |
| 43#             | #16 and #42  | 11              |