



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

---

**Lipistart we wskazaniach:  
deficyt LCHAD, deficyt VLCAD,  
deficyt CPT1, deficyt CPT2, chłonkobrzusze,  
wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym  
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego  
wydawania zgody na refundację**

Nr: OT.4211.5.2023  
(Aneks do opracowania nr:  
OT.4311.14.2019)

Data ukończenia: 1 czerwca 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 2022 r., poz. 463 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<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 .....	15
3.5. Ograniczenia badań i analizy .....	15
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>22</b>
<b>6. Podsumowanie .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Źródła .....</b>	<b>27</b>
<b>8. Załączniki .....</b>	<b>28</b>
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	28

## 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.4311.14.2019<sup>1</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2019<sup>2</sup> oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 81/2019<sup>3</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze<sup>4</sup>, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

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 10.03.2023 r., PLD.45341.245.2023.1.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 Lipistart, proszek, puszka 400 g we wskazaniu nieuwzględnionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. deficyt CPT2.

Poniżej zamieszczono krótki opis ww. problemu zdrowotnego wraz z omówieniem sposobu 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 skrobnią 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 postaci choroby: postać miopatyczna (charakteryzuje się nawracającymi atakami rabdomiolizy, 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/2019/162/RPT/OT.4311.14.2019\\_Lipistart.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/RPT/OT.4311.14.2019_Lipistart.pdf) (dostęp: 16.05.2023 r.)

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/162/SRP/U\\_38\\_386\\_190923\\_s\\_83\\_LIPISTART\\_import.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/SRP/U_38_386_190923_s_83_LIPISTART_import.pdf) (dostęp: 16.05.2023 r.)

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/162/REK/RP\\_81\\_2019\\_Lipistart.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/REK/RP_81_2019_Lipistart.pdf) (dostęp: 16.05.2023 r.)

<sup>4</sup> Inaczej wodobrzusze mleczowe (ang. Chylous ascites) wg ICD-10: I89.8 [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=PL&data\\_id=1424&MISSING%20CONTENT=Chylous-ascites&search=Disease\\_Search\\_Simple&title=Chylous%20ascites](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=PL&data_id=1424&MISSING%20CONTENT=Chylous-ascites&search=Disease_Search_Simple&title=Chylous%20ascites) (dostęp: 26.05.2023 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.45341.245.2023.1.KB z dnia 10.03.2023 r. dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktu Lipistart wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie styczeń 2021 – luty 2023.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 224,97 zł za puszkę 400 g (dane nt. ceny śsspz pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2023 r.).

W okresie styczeń 2021 – luty 2023 wydano łącznie 52 zgody na refundację produktu Lipistart dla 19 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 414 tys. zł (sprowadzono 1842 opak.).

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1. Zestawienie – refundacja w imporcie docelowym środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart w okresie styczeń 2021 – luty 2023**

Wskazanie	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL)	Pozytywnie rozpatrzone wnioski	Liczba opakowań	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [zł]	Inne produkty lecznicze lub śsspz sprowadzane w ramach importu docelowego w analizowanym wskazaniu
deficyt LCHAD	7	18	790	177 726,30	Monogen, MCT Oil, MCT Procal, Liquigen, Fruiti Vits, SOS
deficyt VLCAD	8	29	917	206 297,49	Monogen, MCT Oil, MCT Procal, Liquigen, SOS, Milupa Basic F, DocOmega, Paediatric Seravit, Complete Amino, Acid Mix
deficyt CPT1	2	2	95	21 372,15	MCT Oil, MCT Procal
deficyt CPT2	1	2	30	6 749,10	MCT Oil, MCT Procal
chłonnobrzusze	0	0	0	0	-
wada serca – stan po leczeniu kardiologicznym	1	1	10	2 249,70	MCT Oil
<b>Łącznie*</b>	<b>19</b>	<b>52</b>	<b>1842</b>	<b>414 394,74</b>	<b>MCT Oil, MCT Procal, Monogen, Liquigen, Fruiti Vits, SOS, Milupa Basic-F, DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit</b>

\* Oszacowania własne analityków

Do pisma zlecającego MZ załączono również informacje, że w ramach importu docelowego w okresie styczeń 2021 – luty 2023 sprowadzono także inne produkty w analizowanych wskazaniach, z wyłączeniem chłonnobrzusza, tj. MCT Oil, MCT Procal, Monogen, Liquigen, Fruiti Vits, SOS, Milupa Basic-F, DocOmega, Complete Amino Acid Mix, Paediatric Seravit. Nie podano jednak informacji o liczbie sprowadzonych opakowań czy też o liczbie pacjentów stosujących ww. środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.05.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. Lipistartu z roku 2019 (OT.4311.14.2019; wskazania: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzuśce, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym oraz odnalezienie wytycznych dla nowego wskazania wymienionego w zleceniu MZ (deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 2 (CPT2)).

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 Żywienia Klinicznego Dzieci (PTDK), <http://www.ptzkd.org/new/>
  - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), <http://www.espghan.org/>
  - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
  - North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition (NASPGHAN), <https://naspghan.org/>
- strony towarzystw naukowych związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
  - 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>
- inne:
  - European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN), <https://metab.ern-net.eu/>
  - 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/>
  - National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
  - 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: LCHAD deficiency guidelines, VLCAD deficiency guidelines, CPT deficiency guidelines, lymphorrhea dietary management, lymphatic leakage dietary management.

Poniżej zamieszczono wytyczne opublikowane po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu dla Lipistartu oraz wytyczne dla nowego wskazania (bez daty odjęcia).

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych Zaburzenia <math>\beta</math>-oksydacji, m.in.: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD</b>	
<p><b>BIMDG 2017</b> (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u> 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> <b>Produkty na bazie MCT są niezbędne do zaspokojenia zapotrzebowania energetycznego na diecie 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, <b>Lipistart</b>, MCT procal.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p><b>van Calcar 2020</b> (aktualizacja wytycznych SERN/GMDI 2019) (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> 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 (unikaj 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 rhabdomyolizą, 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 określonych okolicznościach można sformułować silną rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wysokiej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści zdecydowanie przeważają nad szkodami;</i></p> <p><i>Rzetelna – korzyści przewyższają szkody (lub szkody przewyższają korzyści w przypadku rekomendacji negatywnej), ale jakość dowodów jest niższa niż powyżej; w niektórych określonych okolicznościach można</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>sformułować rekomendację w oparciu o słabsze dowody, jeśli uzyskanie dowodów wyższej jakości jest niemożliwe, a spodziewane korzyści przeważają nad szkodami;</i></p> <p><i>Słaba – jakość dowodów jest niska lub badania wykazują nieznaczną przewagę jednego podejścia nad drugim;</i></p> <p><i>Konsensus – opinia ekspertów (konsensus) potwierdza zalecenie, mimo że dostępne dowody nie przedstawiają spójnych wyników lub brakuje badań;</i></p> <p><i>Niedostateczne dowody – brak odpowiednich dowodów (z badań i praktyki klinicznej) i/lub niejasna równowaga między korzyściami a szkodami</i></p> <p><i>Zastosowanie kliniczne:</i></p> <p><i>Konieczność – rekomendacja powszechnie, bezwarunkowo akceptowana w populacji docelowej;</i></p> <p><i>Warunkowe – rekomendacja zawiera informację o ograniczeniu jej zastosowania</i></p>
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019</b> (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> 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 – <b>Lipistart (VitaFlo)</b>, Monogen (Nutricia), Portagen (Mead Johnson), Babilon 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*); 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

Odnaleziono 3 publikacje zawierające rekomendacje kliniczne w opisywanym wskazaniu: brytyjskie BIMDG 2020, amerykańskie van Calcar 2020 oraz polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019. Zgodnie z zaleceniami, w terapii zaburzeń oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych wskazana 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.

Informacje te są zbieżne z zaleceniami odnalezionymi w poprzednim raporcie Agencji ws. Lipistartu. W wytycznych klinicznych odnalezionych w 2019 roku również zalecono, aby w deficycie LCHAD i VLCAD ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. Natomiast u niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Dzieci z LCHAD nie powinny być karmione mlekiem matki, natomiast w deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak dieta ta powinna być uzupełniona mieszankami zawierającymi MCT. U starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej). Produkt Lipistart wymieniono w wytycznych BIMDG 2013/2017 oraz AGE 2010. W wytycznych EGE 2009 jako przykład mieszanek z niską zawartością długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i wysoką zawartością MCT wymieniono Monogen, SHS, Basic-f, Milupę z olejem MCT. W wytycznych AKGE 2009 jako mieszanki maksymalnie wzbogacone o MCT wymieniono Portagen i Monogen. W obu deficytach równie ważne są regularne posiłki i unikanie długich przerw między nimi.

**Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla wskazania: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT1 oraz CPT2)**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</b> <b>Zaburzenia cyklu karnityny, m.in.: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT1 oraz CPT2)</b>	
<p><b>BIMDG 2017</b> (aktualizacja 2020) (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u>  <u>Zaburzenia cyklu karnityny, m.in.: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT1 oraz CPT2)</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>  <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, <b>Lipistart</b>, MCT procal.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.</i></p>
<p><b>Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019</b> (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zaburzenia metabolizmu tłuszczów – zaburzenia oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych</u>  <u>Zaburzenia cyklu karnityny, m.in.: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT1 oraz CPT2)</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 (CPT1 oraz CPT2)

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). Analogiczne zalecenia przedstawiono w poprzednim raporcie Agencji. Wytyczne BIMDG 2013 wskazują na korzyści wynikające z suplementacji średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) u wybranych pacjentów z zespołem CPT1 ze znaczącą hepatomegalią, hiperlipidemią lub kwasicią cewkową (np. Lipistart lub Monogen).

### Chłonkobrzusze

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dla leczenia chłonkobrzusza, jednak w trakcie prac nad raportem odnaleziono retrospektywne badanie obserwacyjne Miserachs 2019, odnoszące się do postępowania w przypadku wystąpienia chłonkobrzusza po przeszczepie wątroby w populacji pediatrycznej. Leczenie objawowe chłonkobrzusza obejmowało drenaż otrzewnej (N=17, 100%) i diuretyki (76%). Interwencje terapeutyczne obejmowały diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu lub diety bogate w triglicerydy średniołańcuchowe (94%) oraz dożylny oktreotyd (6%), co doprowadziło do ustąpienia chłonkobrzusza u wszystkich pacjentów.

W poprzednim raporcie Agencji również nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących terapii chłonkobrzusza, przedstawiono informacje z najnowszych opracowań przeglądowych dotyczących metod leczenia chłonkotoku: Bhardwaj 2018, Lizaola 2017, Lopez-Gutierrez 2014. W publikacjach tych wskazano na zasadność zastosowania w żywieniu mieszanek niskotłuszczowych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) w celu ograniczenia ilości produkowanej chłonki. Należy zauważyć, iż publikacje te dotyczyły chłonkotoku ogółem, a więc obejmowały zarówno problem chłonkobrzusza, jak i chłonkotoku w jamie opłucnowej.

### Chłonkotok w jamie opłucnowej (stan po leczeniu kardiochirurgicznym)

Aktualnie nie odnaleziono wytycznych dla ww. wskazania. Odnaleziono natomiast pracę przeglądową Sommer 2021 dotyczącą leczenia radiologicznego chłonkotoku operacyjnego, która wskazywała na stosowanie modyfikacji diety w pooperacyjnym chłonkotoku, takich jak zmniejszenie podaży tłuszczów w diecie, zwiększenie udziału MCT oraz całkowite żywienie pozajelitowe jako leczenie zachowawcze chłonkotoku. W publikacji wskazano, że leczenie to zakończyło się niepowodzeniem.

We wcześniejszym opracowaniu dla Lipistartu odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia chłonkotoku u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Leczenie żywieniowe chłonkotoku opłucnowego występującego jako powikłanie po leczeniu kardiochirurgicznym u dzieci, obejmuje m.in. stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu, wzbogaconej o duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (np. produkt Lipistart).

### 3. Wskazanie dowodów naukowych

#### 3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W dniu 18 maja 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 Lipistart we wskazaniach deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 27.08.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4311.14.2019. 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 w wieku do 10 r.ż. z rozpoznaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>deficyt VLCAD</li> <li>deficyt LCHAD</li> <li>deficyt CPT1</li> <li>chłonnobrzusze<sup>5</sup></li> <li>chłonnokotok do jamy opłucnej, będący wynikiem leczenia kardiochirurgicznego wad serca.<sup>6</sup></li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktu Lipistart zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	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>publikacje 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.

- przeгляд systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniu deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 2 (CPT2). Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do analizy.

<sup>5</sup> Inaczej wodobrzusze mleczowe (ang. Chylous ascites) wg ICD-10: I89.8

<sup>6</sup> Analiza literatury w zakresie wskazania wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym wykazała, iż wskazanie to obejmuje nie tyle stan po leczeniu kardiochirurgicznym, a powikłanie operacji wad serca w postaci chłonnokotoku w jamie opłucnej. W związku z tym ocenę Lipistartu przeprowadzono dla wskazania chłonnokotok w jamie opłucnej. Źródło: Raport nr OT.4311.14.2019 Lipistart.

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 typu 2 (CPT2)</li> </ul>	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań.
<b>Interwencja</b>	Środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart. W przypadku braku odnalezienia doniesień dotyczących produktu Lipistart zdecydowano o włączaniu badań dotyczących innych mieszanek o zbliżonym składzie.	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 pogładowe 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 Alsahlawi 2022 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowanym deficytem palmitylotransferazy karnityny typu II (CPT2).

Nie odnaleziono badań dla pozostałych wskazań, tj. deficytu VLCAD, deficytu LCHAD, deficytu CPT1, chłonnobrzusza oraz chłonnokotoku do jamy opłucnej, będącego wynikiem leczenia kardiochirurgicznego wad serca.

### 3.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 6. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
<b>Deficyt CPT2</b>			
<b>Alsahlawi 2022</b> <u>Źródło finansowania:</u> <i>Brak inf.</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Zadeklarowano brak konfliktu interesów.</i>	<b>Typ badania:</b> opis przypadku <b>Populacja:</b> 7-letni chłopiec z deficytem CPT2 <b>Interwencja:</b> MCT, l-karnityna, dieta beztłuszczowa	<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> </ul>	-

Badanie	Metodyka	Skuteczność	Bezpieczeństwo
		<ul style="list-style-type: none"> <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 umol/l [zakres referencyjny: 11-35 umol/l], 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.ile54Ser) 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> <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 Lipistart

Produkt należy stosować pod nadzorem lekarza.

Produkt jest odpowiedni dla dzieci w wieku od urodzenia do 10 lat.

Jest odpowiedni jako jedyne źródło pożywienia od urodzenia do 1. roku życia. Może być stosowane jako dieta uzupełniająca od 1. do 10. roku życia.

Produkt jest nieodpowiedni dla osób z niedoborem dehydrogenazy średniołańcuchowych acylo-CoA (MCADD).

W przypadku długotrwałego stosowania produktu Lipistart, zaleca się monitorowanie stanu niezbędnych kwasów tłuszczowych i ich suplementację w razie potrzeby.

### 3.5. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących efektywności klinicznej i praktycznej stosowania produktu Lipistart - w odnalezionym badaniu dot. postępowania w deficycie CPT2 wskazano jedynie, że stosowana była dieta uwzględniająca podaż średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT). Należy zauważyć, iż produkt Lipistart jest przede wszystkim stosowany w chorobach rzadkich i może być stosowany jedynie u dzieci do 10 r.ż., co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z powyższym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych. W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytu VLCAD, deficytu LCHAD, deficytu CPT1, chłonkobrzusza oraz chłonkotoku do jamy opłucnej, będącego wynikiem leczenia kardiochirurgicznego wad serca pozwalających na wyciągnięcie bezpośrednich wniosków co do ich skuteczności i bezpieczeństwa ww. wskazaniach. Należy zauważyć, iż odnaleziono badania<sup>7</sup>, które wykluczono z uwagi na fakt iż, mieszanki MCT nie były stosowane jako wyłączna interwencja jak i brak możliwości wyodrębnienia dla nich wyników. Najczęściej produkty te stanowiły uzupełnienie diety.

---

<sup>7</sup> Ambrose, Anastasia, et al. "Outcomes of mitochondrial long chain fatty acid oxidation and carnitine defects from a single center metabolic genetics clinic." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 17.1 (2022): 1-14.

Elassal, Ahmed A., et al. "Excess nonhemorrhagic pleural drainage after surgery for congenital heart diseases: Single center experience." *Journal of Cardiac Surgery* 35.1 (2020): 108-112.

Miserachs, Mar, et al. "Diagnosis, outcome, and management of chylous ascites following pediatric liver transplantation." *Liver Transplantation* 25.9 (2019): 1387-1396.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Do momentu zakończenia pracy nad raportem otrzymano opinie od dwóch ekspertek, przedstawione w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 7. Liczebność populacji według stanowisk ekspertów klinicznych**

Pytanie	Wskazanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Obecna liczba chorych w Polsce	Deficyt LCHAD	Ok. 45	60
	Deficyt VLCAD	Ok. 30	40-50
	Deficyt CPT1	Brak danych	Ok. 5
	Deficyt CPT2	Brak danych	Brak danych
	Chłonkobrzusze	-	-
	Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym	-	-
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Deficyt LCHAD	Ok. 3-4	3-5
	Deficyt VLCAD	Ok. 2-3	3-5
	Deficyt CPT1	Brak danych	0-1
	Deficyt CPT2	Brak danych	-
	Chłonkobrzusze	-	-



Pytanie	Wskazanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
	<i>Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym</i>	-	-
<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego</b>	<i>Deficyt LCHAD</i>	<i>Ok. 50%</i>	<i>Ok. 10-20% leczonych dietetycznie*</i>
	<i>Deficyt VLCAD</i>	<i>Ok. 50%</i>	<i>Ok. 50% leczonych dietetycznie*</i>
	<i>Deficyt CPT1</i>	-	*
	<i>Deficyt CPT2</i>	-	-
	<i>Chłonkobrzusze</i>	-	-
	<i>Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym</i>	-	-
<b>Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi</b>		<i>Szacunki własne</i>	<i>Szacunki własne</i>

\* Uwaga dr. n. med. Joanny Taybert: Preparat już sprowadzany jest w ramach importu docelowego i refundowany. Liczba pacjentów znana Ministerstwu Zdrowia. Preparat otrzymują niemowlęta i dzieci młodsze, sporadycznie dzieci starsze (np. karmione przez gastrostomię). Tj. liczba pacjentów zmniejsza się wraz z ich wiekiem i rośnie wraz z nowo rozpoznawanymi pacjentami. Wybór/kwalifikacja do preparatu wg indywidualnych wymogów pacjenta i doświadczenia ośrodków metabolicznych, często do właściwego zbilansowania proporcji podawanych tłuszczów konieczne stosowanie dwóch/kilku preparatów (np. Lipistart + MCT Oil). Nie przewiduję zmiany kwalifikacji do leczenia dietetycznego z użyciem Lipistart w przypadku utrzymania dostępności (obecnie w większości dostępne również w ramach procedury importu docelowego) także innych preparatów z pkt 3. (tj. Monogen, MCT Oil, Liquigen, MCT Procal, Triheptanoina, Babilon Pepti MCT [informacje uzupełnione przez analityka]).

Tabela 8. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie		Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Aktualnie stosowane technologie medyczne, we wskazaniu:	Deficyt LCHAD	<p>Monogen – odsetek stosujących pacjentów: ok. 75%</p> <p>Lipistart – odsetek stosujących pacjentów: ok. 15%</p> <p>Monogen – odsetek stosujących pacjentów: ok. 75%</p> <p>Lipistart – odsetek stosujących pacjentów: ok. 15%</p>	<p>Monogen – ok. 75% niemowląt i małych dzieci, ok 5-10% dzieci starszych</p> <p>Lipistart – ok. 10-20% niemowląt i małych dzieci, ok 5% dzieci starszych</p> <p>MCT Oil – ok. 90%</p> <p>Liquigen – ok. 30%</p> <p>MCT Procal – ok. 50%</p> <p>Triheptanoina – 2 pacjentów</p>
	Deficyt VLCAD	<p>Lipistart – odsetek stosujących pacjentów: ok. 50%</p> <p>Monogen – odsetek stosujących pacjentów: ok. 30%</p> <p>Olej MCT – odsetek stosujących pacjentów: ok. 50%</p> <p>Triheptanoina – odsetek stosujących pacjentów: 1 pacjent</p>	<p>Lipistart – ok. 50% niemowląt i małych dzieci, ok 5-10% dzieci starszych,</p> <p>Monogen – ok. 10-20% niemowląt i małych dzieci, ok 5% dzieci starszych</p> <p>MCT Oil – ok. 70%</p> <p>Bebilon Pepti MCT – ok. 30%</p> <p>Liquigen – ok. 30%</p> <p>MCT Procal – ok. 30%</p> <p>Triheptanoina – 1 pacjent</p>
	Deficyt CPT1	Brak danych	MCT Oil
	Deficyt CPT2	Brak danych	-
	Chłonkobrzusze	-	-
	Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym	-	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Uciążliwość procedury sprowadzania preparatu na wniosek o import docelowy. Ryzyko przerwy w utrzymaniu ciągłości zalecanego leczenia dietetycznego; np. w oczekiwaniu na opinię z AOTMiTu.	Potencjalne problemy związane z dostępnością poprzez procedurę importu docelowego: długotrwałość procedury od wystawienia wniosku do czasu sprowadzenia przez aptekę, przedłużanie się procedury np. w czasie opiniowania przez AOTMiT, konieczność przewidzenia z wyprzedzeniem zużycia preparatu (zużycie rośnie z wiekiem, ale także gdy wymioty, dekompensacja metaboliczna, czasowe karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy itp.), co u małego dziecka przekłada się na potrzebę powielania procedury importu najczęściej co 3 miesiące (u starszego możliwe co 6-12 miesięcy).	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby	Rejestracja preparatów w Polsce.	Zarejestrowanie i refundacja w Polsce	

Pytanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?		
Jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	<i>Przedmiotowa technologia jest stosowana obecnie i nie stwarza problemów.</i>	<i>W przypadku kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania pacjenta w doświadczonym ośrodku medycyny metabolicznej nie przewiduję problemów merytorycznych. Problemy organizacyjne jak w pkt 4. (związane z dostępnością i czasem trwania procedury importu docelowego [informacje uzupełnione przez analityka]).</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	<i>W przypadku kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania pacjenta w doświadczonym ośrodku medycyny metabolicznej nie przewiduję możliwości nadużyć/ niewłaściwego zastosowania związanego z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	<i>Nie przewiduję, chociaż potencjalnie możliwe jest występowanie u pacjenta z deficytem LCHAD lub VLCAD nietolerancji pokarmowej na jakiś ze składników preparatu.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie identyfikuję takowych.</i>	-

Pytanie	Dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej	Dr n. med. Joanna Taybert Konsultant Wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej
<p><b>Proszę wskazać czym w ww. jednostkach chorobowych podyktowany jest wybór środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego spośród produktów: Lipistart, MCT Procal, MCT Peptide, MCT Oil, Monogen?</b></p>	<p><i>Lipistart – to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, do stosowania w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zaburzeniach wchłaniania tłuszczów oraz w przejściowych zaburzeniach wymagających włączenia wysokiego udziału MCT i niskiego LCT do diety, u niemowląt i dzieci do 10 roku życia. Lipistart jest zbilansowanym preparatem, kompletnym w żywieniu niemowląt a u dzieci starszych spełniającym rolę uzupełniającą dietę oraz umożliwiającym realizację właściwej podaży w ciągu nocy lub w czasie infekcji czy stanów dekompensacji metabolicznej. W praktyce klinicznej stosowany jest w zaburzeniach spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych takich jak: deficyt VLCAD, deficyt LCHAD i deficyt MTP. Nie ma uzasadnienia generalnie dla stosowania Lipistartu w zaburzeniach transportu karnityny takich jak deficyt CPT1 czy deficyt CPT2.</i></p> <p><i>MCT Peptide- preparat obecnie niedostępny, bo wycofany z produkcji.</i></p> <p><i>MCT Oil – preparat tłuszczowy zawierający parzyste C8-C10 tłuszcze średniołańcuchowe, nie zawiera innych składników odżywczych, nie może zastąpić w/w preparatu.</i></p> <p><i>MCT Procal – preparat &gt; 1 roku życia, zawiera MCT i białko, nie może zastąpić w/w preparatu. Jest stosowany jako dodatkowe źródło energii i białka np. przed wysiłkiem fizycznym.</i></p> <p><i>Monogen – preparat równoważny do Lipistartu, może być stosowany wymiennie, wybór podyktowany tolerancją przez pacjenta. Jedyna istotna różnica w składzie to zawartość L-karnityny w preparacie Lipistart, podczas gdy w preparacie Monogen L-karnityny nie ma, co może mieć znaczenie kliniczne w niektórych przypadkach indywidualnych pacjentów.</i></p>	<p><i>Wiekiem pacjenta, składem preparatu, oceną składu realizowanej diety, uzyskiwanymi wynikami badań, ew. nietolerancjami np. MCT peptide dedykowany był pacjentom wymagającym podaży MCT i mającymi nietolerancję białka krowiego – niestety preparat niedostępny (ukończona produkcja).</i></p> <p><i>Lipistart – to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego, do stosowania w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych u niemowląt i dzieci do 10. roku życia. Jest to zbilansowany, kompletny preparat do żywienia niemowląt. U dzieci starszych uzupełnia codzienną niskotłuszczową dietę. Ponadto możliwy jest do podawania przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię np. w czasie infekcji, dekompensacji metabolicznej.</i></p> <p><i>MCT Procal – stosowany po 1. roku życia, zawiera MCT i białko. Nie jest stosowany jako wyłączne źródło MCT, pełni rolę dodatkowej podaży energii celem właściwego zbilansowania codziennej diety lub dodatkowej podaży np. przed wysiłkiem fizycznym. Przyjazna pacjentom starszym postaci, umożliwiającą bezpieczne transportowanie preparatu np. do szkoły, na wycieczki itp.</i></p> <p><i>MCT Oil – nie jest zbilansowanym, kompletnym preparatem do żywienia, nie zawiera innych składników odżywczych. Będąc preparatem tłuszczowym (zawiera parzyste C8-C10 tłuszcze o średnich łańcuchach) służy do właściwego zbilansowania energetycznego diety w oparciu o metabolizowane w danej chorobie tłuszcze.</i></p> <p><i>Monogen – to środek spożywczy specjalnego przeznaczenia medycznego do stosowania w zaburzeniach utleniania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych już od wieku noworodkowego, zbliżony w składzie do Lipistartu: m.in. Monogen zawiera mniej L-karnityny (jej podaż u pacjentów z deficytem LCHAD jest szczególnie kontrolowana i minimalizowana ze względu na negatywny wpływ metabolitów na serce).</i></p> <p><i>Preparaty będące znacznym źródłem MCT stosowane są także w chorobach przebiegających z zaburzeniami wchłaniania tłuszczów lub sytuacjach wymagających włączenia wysokiej podaży MCT (i redukcji podaży LCT) np. dieta ketogenna.</i></p>

W swoim stanowisku dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska jako równoważny komparator wskazała produkt Monogen, który może być stosowany wymiennie z Lipistartem, zależnie od tolerancji pacjenta. Jako problem w stosowaniu ekspertka wskazała uciążliwość procedury sprowadzania w imporcie docelowym oraz ryzyko przerw w ciągłości leczenia dietetycznego, a jako możliwą poprawę sytuacji pacjentów, rejestrację preparatów w Polsce. Jednocześnie ekspertka zaznaczyła: „*Nie opinuję stosowania preparatu Lipistart we wskazaniach: chłonnobrzusze oraz wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym, ponieważ są to schorzenia niemetaliczne, a zalecenia prawdopodobnie związane są z zaburzonym wchłanianiem tłuszczów; powinny być uzasadniane indywidualnie w każdym rozpatrywanym przypadku.*” Ekspertka wskazała również na brak uzasadnienia dla stosowania Lipistartu w zaburzeniach transportu karnityny takich jak deficyt CPT1 i deficyt CPT2.

---

Również dr n. med. Joanna Taybert w swoim stanowisku wskazała na podobieństwo składów produktów Lipistart i Monogen, które można różnicować zawartością L-karnityny. Konsultantka wskazała, że wybór odpowiedniego preparatu do leczenia dietetycznego podyktowany jest *wiekami pacjenta, składem preparatu, oceną składu realizowanej diety, uzyskiwanymi wynikami badań i ewentualnymi nietolerancjami*. Jako potencjalne problemy w stosowaniu ekspertka wskazała długi czas trwania procedury importu docelowego, trudności w oszacowaniu zapotrzebowania na preparat z wyprzedzeniem oraz konieczność częstego powtarzania procedury u małych dzieci (co 3 miesiące).

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.245.2023.1.KB z dnia 10.03.2023 r.) w okresie styczeń 2021 – luty 2023 wydano łącznie 52 zgody na refundację produktu Lipistart dla 19 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 414 tys. zł (sprowadzono 1842 opak.). Produkt Lipistart w nowo ocenianym wskazaniu tj. deficyt CPT2 sprowadzono w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta – zrefundowano 30 opakowań na kwotę 6 749,10 zł. Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego ww. wskazaniu wymieniono MCT Oil oraz MCT Procal (szczegóły: rozdz. 1.1) Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 224,97 zł za puszkę 400 g (dane nt. ceny śssp pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2023 r.). Nie zawarto informacji dot. ceny produktów alternatywnych.

Eksperti kliniczni nie wskazali liczebności populacji z deficytem CPT2, natomiast obecna liczebność populacji z deficytem CPT1 została oszacowana na ok. 5 pacjentów.

Ze względu na to, że oceniany śssp stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii. Uwzględniając obecnie niewielkie koszty ponoszone na Lipistart w populacji pacjentów z deficytem CPT2 oraz rzadki charakter choroby, przewidywany wpływ na wydatki płatnika publicznego jest niewielki. Ponadto, w oparciu o opinię KW dr. Joanny Taybert, która nie przewiduje zmiany kwalifikacji do leczenia dietetycznego z użyciem Lipistart w przypadku utrzymania jego dostępności, zatem najprawdopodobniej koszty ponoszone przez płatnika publicznego utrzymają się na zbliżonym poziomie.

## 6. 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.4311.14.2019<sup>8</sup>. Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2019<sup>9</sup> oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 81/2019<sup>10</sup> w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

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.

Dotatkowo, pismem z dnia 10.03.2023 r., PLD.45341.245.2023.1.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 Lipistart, proszek, puszka 400 g we wskazaniu niewymienionym w poprzednim zleceniu MZ, tj. deficyt CPT2.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 224,97 zł za puszkę 400 g.

W okresie styczeń 2021 – luty 2023 wydano łącznie 52 zgody na refundację produktu Lipistart dla 19 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 414 tys. zł (sprowadzono 1842 opak.).

### Rekomendacje kliniczne

W dniu 24.05.2023 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji dot. wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT dot. Lipistartu z roku 2019 (OT.4311.14.2019; wskazania: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym oraz odnalezienie wytycznych dla nowego wskazania wymienionego w zleceniu MZ (deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 2 (CPT2)).

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące wskazań deficyt LCHAD i deficyt VLCAD: brytyjskie BIMDG 2017/2020, amerykańskie van Calcar 2020 oraz polskie Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019. We wszystkich wytycznych, 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.

Informacje te są zbieżne z zaleceniami odnalezionymi w poprzednim raporcie Agencji. W wytycznych klinicznych odnalezionych w 2019 roku również zalecono, aby w deficycie LCHAD i VLCAD ograniczyć przyjmowanie tłuszczów, przede wszystkim długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które częściowo powinny zostać zastąpione przez średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe MCT. Natomiast u niemowląt należy stosować specjalne mieszanki niskotłuszczowe wzbogacone MCT. Dzieci z LCHAD nie powinny być karmione mlekiem matki, natomiast w deficycie VLCAD u niemowląt z bezobjawową chorobą dopuszcza się karmienie piersią, jednak dieta

<sup>8</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/162/RPT/OT.4311.14.2019\\_Lipistart.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/RPT/OT.4311.14.2019_Lipistart.pdf) (dostęp: 16.05.2023 r.)

<sup>9</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/162/SRP/U\\_38\\_386\\_190923\\_s\\_83\\_LIPISTART\\_import.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/SRP/U_38_386_190923_s_83_LIPISTART_import.pdf) (dostęp: 16.05.2023 r.)

<sup>10</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/162/REK/RP\\_81\\_2019\\_Lipistart.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/REK/RP_81_2019_Lipistart.pdf) (dostęp: 16.05.2023 r.)



ta powinna być uzupełniona mieszankami zawierającymi MCT. U starszych dzieci rekomenduje się dietę z ograniczeniem długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zmodyfikowaną o MCT (mieszanki lub olej).

Produkt Lipistart jako źródło MCT został wymieniony w wytycznych BIMDG 2017/2020, BIMDG 2013/2017 oraz AGE 2010.

#### Zaburzenia cyklu karnityny: deficyt palmitylotransferazy karnityny (CPT1 oraz CPT2)

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). Analogiczne zalecenia przedstawiono w poprzednim raporcie Agencji. Wytyczne BIMDG 2013 wskazują na korzyści wynikające z suplementacji średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych (MCT) u wybranych pacjentów z zespołem CPT1 ze znaczącą hepatomegalią, hiperlipidemią lub kwasicą cewkową (np. Lipistart lub Monogen).

#### Chłonkobrzusze

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dla leczenia chłonkobrzusza, jednak w trakcie prac nad raportem odnaleziono retrospektywne badanie obserwacyjne Miserachs 2019, odnoszące się do postępowania w przypadku wystąpienia chłonkobrzusza po przeszczepie wątroby w populacji pediatrycznej. Leczenie objawowe chłonkobrzusza obejmowało drenaż otrzewnej (N=17, 100%) i diuretyki (76%), interwencje terapeutyczne obejmowały diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu lub diety bogate w triglicerydy średniołańcuchowe (94%) oraz dożylny oktreotyd (6%), co doprowadziło do ustąpienia chłonkobrzusza u wszystkich pacjentów.

W poprzednim raporcie Agencji również nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących terapii chłonkobrzusza, przedstawiono informacje z najnowszych opracowań przeglądowych dotyczących metod leczenia chłonkotoku: Bhardwaj 2018, Lizaola 2017, Lopez-Gutierrez 2014. W publikacjach tych wskazano na zasadność zastosowania w żywieniu mieszanek niskotłuszczowych zawierających średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe (MCT) w celu ograniczenia ilości produkowanej chłonki. Należy zauważyć, iż publikacje te dotyczyły chłonkotoku ogółem, a więc obejmowały zarówno problem chłonkobrzusza, jak i chłonkotoku w jamie opłucnowej.

#### Wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym.

Aktualnie nie odnaleziono wytycznych dla ww. wskazania. Odnaleziono natomiast pracę przeglądową Sommer 2021 dotyczącą leczenia radiologicznego chłonkotoku operacyjnego, która wskazywała na stosowanie modyfikacji diety w pooperacyjnym chłonkotoku, takich jak zmniejszenie podaży tłuszczów w diecie, zwiększenie udziału MCT oraz całkowite żywienie pozajelitowe jako leczenie zachowawcze chłonkotoku. W publikacji wskazano, że leczenie to zakończyło się niepowodzeniem.

We wcześniejszym opracowaniu dla Lipistartu odnaleziono 1 rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia chłonkotoku u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Leczenie żywieniowe chłonkotoku opłucnowego występującego jako powikłanie po leczeniu kardiochirurgicznym u dzieci, obejmuje m.in. stosowanie diety o bardzo niskiej zawartości tłuszczu, wzbogaconej o duże ilości triglicerydów o średniej długości łańcucha (np. produkt Lipistart).

#### **Wskazanie dowodów naukowych**

W wyniku przeprowadzonych wyszukiwań (tj. wyszukiwanie aktualizacyjne oraz wyszukiwanie dla CPT2) odnaleziono badanie Alsahlawi 2022 – opis przypadku pacjenta ze zdiagnozowanym deficytem palmitylotransferazy karnityny typu II (CPT2).

Nie odnaleziono badań dla pozostałych wskazań, tj. deficytu VLCAD, deficytu LCHAD, deficytu CPT1, chłonkobrzusza oraz chłonkotoku do jamy opłucnej, będącego wynikiem leczenia kardiochirurgicznego wad serca.

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.ille54Ser) w genie CPTII, co ostatecznie potwierdziło diagnozę, tj. deficyt



palmitylotransferazy 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 Lipistart - w odnalezionym badaniu dot. postępowania w deficycie CPT2 wskazano jedynie, że stosowana była dieta uwzględniająca podaż średniołańcuchowych trójglicerydów (MCT). Należy zauważyć, iż produkt Lipistart jest przede wszystkim stosowany w chorobach rzadkich i może być stosowany jedynie u dzieci do 10 r.ż., co w znacznym stopniu uniemożliwia przeprowadzenie badań klinicznych nad stosowaniem tego typu produktów. Co więcej wnioskowany produkt stanowi środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, w związku z powyższym jego dopuszczenie na rynek nie jest zależne od wyników przeprowadzonych badań klinicznych. W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania mieszanek wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytu VLCAD, deficytu LCHAD, deficytu CPT1, chłonnobrzusza oraz chłonnokotoku do jamy opłucnej, będącego wynikiem leczenia kardiochirurgicznego wad serca pozwalających na wyciągnięcie bezpośrednich wniosków co do ich skuteczności i bezpieczeństwa ww. wskazaniach. Należy zauważyć, iż odnaleziono badania, które wykluczono z uwagi na fakt iż, mieszanki MCT nie były stosowane jako wyłączna interwencja jak i brak możliwości wyodrębnienia dla nich wyników. Najczęściej produkty te stanowiły uzupełnienie diety.

Niniejszy raport jest aktualizacją raportu OT.4311.14.2019 (Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonnobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym). W pierwotnym raporcie w ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono badania i opisy przypadków dla deficytu LCHAD i VLCAD, chłonnobrzusza i chłonnokotoku do jamy opłucnej wskazujące na skuteczność mieszanek wzbogaconych o MCT ww. wskazaniach. W poprzednim raporcie, tak jak w przypadku aktualnego raportu nie odnaleziono w ramach przeprowadzonego przeglądu żadnych dowodów dotyczących stosowania śspz wzbogaconych o MCT w populacji pacjentów z deficytem CPT1.

### **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac uzyskano 2 opinie ekspertów klinicznych, dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej pełniącej funkcję Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii metabolicznej oraz dr n. med. Joanny Taybert, będącej Konsultantem Wojewódzkim w dziedzinie pediatrii metabolicznej.

W swoim stanowisku dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska jako równoważny komparator wskazała produkt Monogen, który może być stosowany wymiennie z Lipistartem, zależnie od tolerancji pacjenta. Jako problem w stosowaniu ekspertka wskazała uciążliwość procedury sprowadzania w imporcie docelowym oraz ryzyko przerw w ciągłości leczenia dietetycznego, a jako możliwą poprawę sytuacji pacjentów, rejestrację preparatów w Polsce. Jednocześnie ekspertka zaznaczyła: „*Nie opiniuję stosowania preparatu Lipistart we wskazaniach: chłonnobrzusze oraz wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym, ponieważ są to schorzenia niemetaboliczne, a zalecenia prawdopodobnie związane są z zaburzonym wchłanianiem tłuszczów; powinny być uzasadniane indywidualnie w każdym rozpatrywanym przypadku.*” Ekspertka wskazała również na brak uzasadnienia dla stosowania Lipistartu w zaburzeniach transportu karnityny takich jak deficyt CPT1 i deficyt CPT2.

Również dr n. med. Joanna Taybert w swoim stanowisku wskazała na podobieństwo składów produktów Lipistart i Monogen, które można różnicować zawartością L- karnityny. Konsultantka wskazała, że wybór odpowiedniego preparatu do leczenia dietetycznego podyktowany jest *wiekami pacjenta, składem preparatu, oceną składu realizowanej diety, uzyskiwanymi wynikami badań i ewentualnymi nietolerancjami.* Jako potencjalne problemy w stosowaniu ekspertka wskazała długi czas trwania procedury importu docelowego, trudności w oszacowaniu zapotrzebowania na preparat z wyprzedzeniem oraz konieczność częstego powtarzania procedury u małych dzieci (co 3 miesiące).

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45341.245.2023.1.KB z dnia 10.03.2023 r.) w okresie styczeń 2021 – luty 2023 wydano łącznie 52 zgody na refundację produktu Lipistart dla 19 pacjentów, a łączna kwota zgód na refundację wyniosła ok. 414 tys. zł (sprowadzono 1842 opak.). Produkt Lipistart w nowo ocenianym wskazaniu tj. deficyt CPT2 sprowadzono w ramach importu docelowego dla jednego pacjenta – zrefundowano 30 opakowań na kwotę 6 749,10 zł. Wśród innych produktów leczniczych sprowadzanych w ramach importu docelowego ww. wskazaniu wymieniono MCT Oil oraz MCT Procal. Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu szacunkowa cena netto sprzedaży analizowanego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 224,97 zł za puszkę

400 g (dane nt. ceny śsspż pochodzą z raportu z ZSMOPL z marca 2023 r.). Nie zawarto informacji dot. ceny produktów alternatywnych.

Eksperti kliniczni nie wskazali liczebności populacji z deficytem CPT2, natomiast obecna liczebność populacji z deficytem CPT1 została oszacowana na ok. 5 pacjentów.

Ze względu na to, że oceniany śsspż stosowany jest jako uzupełnienie diety u dzieci w różnym wieku, co bezpośrednio przekłada się na jego dawkowanie, ponadto czas stosowania jest indywidualny w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zalecanego leczenia dietetycznego, przy czym brak jest ww. danych w polskiej populacji pacjentów, nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie kosztu rocznej terapii. Uwzględniając obecnie niewielkie koszty ponoszone na Lipistart w populacji pacjentów z deficytem CPT2 oraz rzadki charakter choroby, przewidywany wpływ na wydatki płatnika publicznego jest niewielki. Ponadto, w oparciu o opinię KW dr. Joanny Taybert, która nie przewiduje zmiany kwalifikacji do leczenia dietetycznego z użyciem Lipistart w przypadku utrzymania jego dostępności, zatem najprawdopodobniej koszty ponoszone przez płatnika publicznego utrzymają się na zbliżonym poziomie.

## 7. Źródła

Badania pierwotne	
Alsahlawi 2022	<p>Alsahlawi, Zahra, et al. "A Case of Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency in Bahrain With a Novel Mutation." <i>Cureus</i> 14.6 (2022).  <a href="https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/98772/20220717-22777-16bcj0c.pdf">https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/98772/20220717-22777-16bcj0c.pdf</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
Rekomendacje kliniczne	
BIMDG 2017	<p>British Inherited Metabolic Disease Group:  <a href="https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp">https://bimdg.org.uk/site/formularies.asp</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
van Calcar 2020	<p>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. <i>Mol Genet Metab.</i> 2020 Sep-Oct;131(1-2):23-37.  <a href="https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00423-021-02094-z.pdf">https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00423-021-02094-z.pdf</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
Zalecenia dietetyczne w pediatrii 2019	<p>Albrecht P., Pituch-Zdanowska A., Bandura A., Wianecka A., Wybrane wrodzone wady metabolizmu (2019) w: Gotowe diety i standardy żywienia dla dzieci chorych. Zalecenie dietetyczne w wybranych chorobach pediatrycznych.  <a href="https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu">https://www.dietywpedii.pl/plik/wybrane-wrodzone-wady-metabolizmu</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
Pozostałe publikacje	
deficyt CPT1	<p>Deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 1A <a href="https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=1215&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CPT1&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyl-transferase-1A-deficiency&amp;title=Carnitine%20palmitoyl%20transferase%201A%20deficiency&amp;search=Disease_Search_Simple">https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=1215&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=CPT1&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyl-transferase-1A-deficiency&amp;title=Carnitine%20palmitoyl%20transferase%201A%20deficiency&amp;search=Disease_Search_Simple</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
deficyt CPT2	<p>Deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 2 <a href="https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=901&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=carnitine-palmitoyltransferase-II-deficiency&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyltransferase-II-deficiency&amp;title=Carnitine%20palmitoyltransferase%20II%20deficiency&amp;search=Disease_Search_Simple">https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&amp;data_id=901&amp;Disease_Disease_Search_diseaseGroup=carnitine-palmitoyltransferase-II-deficiency&amp;Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&amp;Disease(s)/group%20of%20diseases=Carnitine-palmitoyltransferase-II-deficiency&amp;title=Carnitine%20palmitoyltransferase%20II%20deficiency&amp;search=Disease_Search_Simple</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
Miserachs 2019	<p>Miserachs, Mar, et al. "Diagnosis, outcome, and management of chylous ascites following pediatric liver transplantation." <i>Liver Transplantation</i> 25.9 (2019): 1387-1396.  <a href="https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.25604">https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/lt.25604</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
Lipistart (ulotka)	<p>Lipistart <a href="https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2020-07/0620%20LIPISTART%20DATA%20CARD.pdf">https://www.nestlehealthscience.com/sites/default/files/2020-07/0620%20LIPISTART%20DATA%20CARD.pdf</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
Raport nr OT.4311.14.2019 Lipistart	<p>AOTMiT Lipistart we wskazaniach: deficyt LCHAD, deficyt VLCAD, deficyt CPT1, chłonkobrzusze, wada serca – stan po leczeniu kardiochirurgicznym. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Nr: OT.4311.14.2019 Data ukończenia: 18 września 2019 r.  <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/RPT/OT.4311.14.2019_Lipistart.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/162/RPT/OT.4311.14.2019_Lipistart.pdf</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>
Sommer 2021	<p>Sommer, C. M., et al. "Radiological management of postoperative lymphorrhea." <i>Langenbeck's Archives of Surgery</i> 406 (2021): 945-969. <a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-021-02094-z">https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-021-02094-z</a> (data dostępu: 25.05.2023 r.)</p>

## 8. Załączniki

### 8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

**Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych zawierających tłuszcze MCT w bazie Medline (data wyszukiwania: 18.05.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((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 (((((((((((carnitine palmitoyltransferase 1[Title/Abstract] OR carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT1[Title/Abstract] OR CPT1D[Title/Abstract] OR CPT1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT type 1[Title/Abstract] OR CPT 1A deficiency[Title/Abstract] OR CPT deficiency[Title/Abstract] OR CPT1AD[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase deficiency[Title/Abstract] OR Hepatic CPT 1 deficiency[Title/Abstract] OR Liver CPT 1 deficiency[Title/Abstract]) OR ""Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency"" [Supplementary Concept]) OR (((Chylous Ascites[Title/Abstract] OR chyloperitoneum[Title/Abstract] OR ""Chylous Ascites""[Mesh]) OR ((""Heart Defects, Congenital""[Mesh] OR ((heart defect[Title/Abstract] OR heart defects[Title/Abstract] OR heart Abnormalit*[Title/Abstract])))) AND (((((((((((""medium-chain fatty acid"" OR mct) OR ""medium chain triglycerides"" OR ""medium chain triglyceride"")) OR ""medium-chain fatty acids"" 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*))))) OR Lipistart[Title/Abstract]	579
2	((((((((((((((""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*))))) OR Lipistart[Title/Abstract]	39362
3	(((((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 (((((((((((((((carnitine palmitoyltransferase 1[Title/Abstract] OR carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT1[Title/Abstract] OR CPT1D[Title/Abstract] OR CPT1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT type 1[Title/Abstract] OR CPT 1A deficiency[Title/Abstract] OR CPT deficiency[Title/Abstract] OR CPT1AD[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase deficiency[Title/Abstract] OR Hepatic CPT 1 deficiency[Title/Abstract] OR Liver CPT 1 deficiency[Title/Abstract]) OR ""Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency"" [Supplementary Concept]) OR (((Chylous Ascites[Title/Abstract] OR chyloperitoneum[Title/Abstract] OR ""Chylous Ascites""[Mesh]) OR ((""Heart Defects, Congenital""[Mesh] OR ((heart defect[Title/Abstract] OR heart defects[Title/Abstract] OR heart Abnormalit*[Title/Abstract]))))))) OR ((MCT*) OR MCFA*))))) OR Lipistart[Title/Abstract]	180187
4	((""Heart Defects, Congenital""[Mesh]) OR ((heart defect[Title/Abstract] OR heart defects[Title/Abstract] OR heart Abnormalit*[Title/Abstract]))	174559
5	"heart defect"[Title/Abstract] OR "heart defects"[Title/Abstract] OR "heart abnormalit*"[Title/Abstract]	18823
6	"Heart Defects, Congenital"[Mesh]	168626
7	((Chylous Ascites[Title/Abstract] OR chyloperitoneum[Title/Abstract] OR ""Chylous Ascites""[Mesh])	1916
8	"Chylous Ascites"[Mesh]	1375

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
9	(((((carnitine palmitoyltransferase 1[Title/Abstract] OR carnitine palmitoyl transferase 1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT1[Title/Abstract] OR CPT1D[Title/Abstract] OR CPT1 deficiency[Title/Abstract] OR CPT type 1[Title/Abstract] OR CPT 1A deficiency[Title/Abstract] OR CPT deficiency[Title/Abstract] OR CPT1AD[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase[Title/Abstract] OR Carnitine O-Palmitoyltransferase deficiency[Title/Abstract] OR Hepatic CPT 1 deficiency[Title/Abstract] OR Liver CPT 1 deficiency[Title/Abstract])) OR "Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency"[Supplementary Concept])	2610
10	"Carnitine palmitoyl transferase 1A deficiency" [Supplementary Concept]	13
11	(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])	1079
12	(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])	983
13	((("Long"[All Fields] AND ("Chain"[All Fields] OR "chain s"[All Fields] OR "chains"[All Fields] AND ("fatties"[All Fields] OR "fatty"[All Fields])) AND "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])	512
14	"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]	315
15	"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])	918
16	"Long-Chain"[Title/Abstract] AND "dehydrogenase"[Title/Abstract] AND "deficiency"[Title/Abstract]	800
17	"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]	230
18	("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]) AND (2019:2023[pdat])	51

**Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. środków spożywczych zawierających tłuszcze MCT w bazie Embase (data wyszukiwania: 18.05.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	protein.ab,kw,ti.	3266218
2	deficiency.ab,kw,ti.	412476
3	with.ab,kw,ti.	24411091
4	myopathy.ab,kw,ti.	32071
5	neuropathy.ab,kw,ti.	116996
6	trifunctional.ab,kw,ti.	1848
7	1 and 2 and 3 and 4 and 5 and 6	15
8	1 and 2 and 6	255
9	LCHAD.ab,kw,ti.	352
10	"deficienc*".ab,kw,ti.	466791
11	9 and 10	288

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
12	TFP.ab,kw,ti.	1718
13	10 and 12	87
14	long chain.ab,kw,ti.	36274
15	dehydrogenase.ab,kw,ti.	171464
16	14 and 15	2199
17	10 and 16	1104
18	LCHADD.ab,kw,ti.	110
19	7 or 8 or 11 or 13 or 17 or 18	1304
20	Sideroblastic.ab,kw,ti.	1127
21	anemia.ab,kw,ti.	178777
22	marrow.ab,kw,ti.	354992
23	cell.ab,kw,ti.	4710180
24	vacuolization.ab,kw,ti.	6911
25	pancreatic.ab,kw,ti.	288218
26	dysfunction.ab,kw,ti.	724803
27	20 and 21 and 22 and 23 and 24 and 25 and 26	5758646
28	VLCAD.ab,kw,ti.	589
29	10 and 28	466915
30	VLCADD.ab,kw,ti.	183
31	Very long chain.ab,kw,ti.	4665
32	"acyl-co*".ab,kw,ti.	15483
33	dehydrogenase.ab,kw,ti.	171464
34	31 and 32 and 33	723
35	10 and 34	554
36	Acadvl.ab,kw,ti.	266
37	Vl cad-C.ab,kw,ti.	1
38	Vl cad-H.ab,kw,ti.	0
39	27 or 29 or 30 or 35 or 36 or 37 or 38	6076369
40	CPT.ab,kw,ti.	24244
41	10 and 40	605
42	type I.ab,kw,ti.	179028
43	10 and 40 and 42	8
44	CPT1.ab,kw,ti.	1377
45	10 and 44	8
46	carnitine.ab,kw,ti.	19835
47	palmitoyltransferase.ab,kw,ti.	4559
48	palmit* transferase.ab,kw,ti.	1590
49	10 and 46 and 48	233
50	10 and 46 and 47	585
51	CPT1D.ab,kw,ti.	4
52	CPT 1A.ab,kw,ti.	156
53	10 and 52	12
54	41 or 43 or 45 or 49 or 50 or 51 or 53	2401



Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
55	exp chylous ascites/	2274
56	Chylous Ascites.ab,kw,ti.	1682
57	chyloperitoneum.ab,kw,ti.	247
58	55 or 56 or 57	2481
59	exp congenital heart malformation/	138940
60	Heart Defect.ab,kw,ti.	4443
61	Heart Defects.ab,kw,ti.	13952
62	"heart Abnormalit*" .ab,kw,ti.	974
63	59 or 60 or 61 or 62	144332
64	19 or 39 or 54 or 58 or 63	149301
65	exp medium chain fatty acid/	15975
66	medium-chain.ab,kw,ti.	9842
67	fatty acid.ab,kw,ti.	161014
68	66 and 67	3165
69	"triglycerid*" .ab,kw,ti.	176966
70	66 and 69	3797
71	MCFA.ab,kw,ti.	592
72	MCT.ab,kw,ti.	11053
73	65 or 68 or 70 or 71 or 72	30442
74	64 and 73	657
75	limit 76 to yr="2019 -Current"	141

**Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 18.05.2023 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Trifunctional Protein Deficiency With Myopathy And Neuropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#2	(Trifunctional):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	39
#3	(Protein):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	95840
#4	(With):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1561687
#5	(Myopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	964
#6	(Neuropathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12103
#7	#2 and #3 and #4 and #5 and #6	0
#8	(LCHAD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11
#9	(deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25567
#10	(deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27835
#11	#9 or #10	27835
#12	#8 and #11	8
#13	(TFP):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	103
#14	#13 and #11	9
#15	#1 or #7 or #12 or #14	12
#16	MeSH descriptor: [Acyl-CoA Dehydrogenase, Long-Chain] explode all trees	5
#17	#16 and #11	5
#18	(VLCAD):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24
#19	#18 and #11	18

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#20	(Pearson* Marrow Pancreas Syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#21	(Long Chain dehydrogenase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53
#22	#21 and #11	23
#23	(Acadvl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4
#24	#23 and #11	0
#25	(Vlcad-C):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#26	(Vlcad-H):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#27	#17 or #19 or #20 or #22	22
#28	(CPT 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1329
#29	#28 and #11	8
#30	(carnitine palmitoyltransferase 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	56
#31	#30 and #11	4
#32	(carnitine palmitoyl transferase 1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#33	#32 and #11	3
#34	(CPT1):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	432
#35	#34 and #11	5
#36	(CPT type I):ti,ab,kw	74
#37	#36 and #11	4
#38	#29 or #31 or #33 or #35 or #37	10
#39	(Chylous Ascites):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#40	(chyloperitoneum):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#41	#39 or #40	21
#42	MeSH descriptor: [Heart Defects, Congenital] explode all trees	2844
#43	(heart defect):ti,ab,kw OR (heart defects):ti,ab,kw OR (heart abnormalit*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6570
#44	#42 or #43	8053
#45	#15 or #27 or #38 or #41 or #44	8103
#46	(medium chain):ti,ab,kw	1304
#47	(triglycerid*):ti,ab,kw	25981
#48	#46 and #47	806
#49	(fatty acid):ti,ab,kw	14400
#50	#46 and #49	325
#51	(MCT):ti,ab,kw	1317
#52	(MCFA):ti,ab,kw	32
#53	(medium-chain):ti,ab,kw	932
#54	#53 and #47	730
#55	#53 and #49	279
#56	#48 or #50 or #51 or #52 or #54 or #55	1781
#57	#45 and #56	22
#58	#57 with Cochrane Library publication date from Aug 2019 to Jun 2023	4



**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – wskazanie deficyt palmitoylotransferazy karnityny typu 2 (data wyszukiwania: 18.05.2023 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"medium-chain fatty acid"[All Fields] OR "mol cell ther"[Journal] OR "mol cancer ther"[Journal] OR "mct"[All Fields] OR "medium-chain triglycerides"[All Fields] OR "medium-chain triglyceride"[All Fields] OR "medium-chain fatty acids"[All Fields] OR "medium-chain triglycerides"[All Fields] OR "medium-chain triglyceride"[All Fields] OR "mct"[All Fields] OR "mcfat"[All Fields]	36833
2	"Carnitine"[Title/Abstract] AND "palmitoyltransferase"[Title/Abstract] AND "deficienc*"[Title/Abstract]	516
3	"Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency"[Supplementary Concept]	71
4	"cpt2 deficiency"[Title/Abstract] OR "carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency"[Title/Abstract] OR ("carnitine o palmitoyltransferase"[MeSH Terms] OR ("Carnitine"[All Fields] AND "o palmitoyltransferase"[All Fields]) OR "carnitine o palmitoyltransferase"[All Fields] OR ("Carnitine"[All Fields] AND "Palmitoyltransferase"[All Fields]) OR "carnitine palmitoyltransferase"[All Fields]) AND "deficiency type 2"[Title/Abstract] OR "carnitine palmitoyltransferase ii deficiency"[Title/Abstract] OR "cpt2 deficiency"[Title/Abstract] OR "carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency"[Title/Abstract]	161
5	"carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency"[Supplementary Concept] OR "carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency"[All Fields] OR "CPT2 deficiency"[All Fields] OR "carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency"[Supplementary Concept] OR "carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency"[All Fields] OR "carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency"[Supplementary Concept] OR "carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency"[All Fields] OR "carnitine palmitoyltransferase ii deficiency"[All Fields]	224
6	#2 or #3 or #4 or #5	574
7	#1 and #6	29

**Strategia wyszukiwania w bazie Embase – wskazanie deficyt palmitoylotransferazy karnityny typu 2 (data wyszukiwania: 18.05.2023 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	medium.ab,kw,ti.	547813
2	chain.ab,kw,ti.	781 261
3	"triglyceride*".ab,kw,ti.	366
4	1 and 2 and 3	2
5	"MCT*".ab,kw,ti.	18785
6	fatty.ab,kw,ti.	361801
7	acid.ab,kw,ti.	1851171
8	1 and 2 and 6 and 7	5563
9	4 or 5 or 8	23849
10	exp carnitine palmitoyltransferase II deficiency/	280
11	carnitine palmitoyltransferase II deficiency.ab,kw,ti.	138
12	carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency.ab,kw,ti.	23
13	carnitine palmitoyltransferase deficiency.ab,kw,ti.	67
14	Carnitine.ab,kw,ti.	19835
15	palmitoyltransferase.ab,kw,ti.	4559
16	deficiency.ab,kw,ti.	412476
17	14 and 15 and 16	559
18	CPT.ab,kw,ti.	24224
19	16 and 18	559
20	CPT2 Deficiency.ab,kw,ti.	199

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
21	CPT 2 Deficiency.ab,kw,ti.	18
22	10 or 11 or 12 or 13 or 17 or 19 or 20 or 21	1003
23	9 and 22	83
24	23	83
25	limit 24 to yr="2019 -Current"	26

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – wskazanie deficyt palmitylotransferazy karnityny typu 2 (data wyszukiwania: 18.05.2023 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(medium):ti,ab,kw	18 846
2	(chain):ti,ab,kw	20352
3	(medium-chain triglyceride):ti,ab,kw	341
4	(medium-chain triglyceride*):ti,ab,kw	728
5	(TRIGLYCERIDE*):ti,ab,kw	25915
6	#1 AND #2 AND #5	803
7	(mct*):ti,ab,kw	1571
8	(medium-chain):ti,ab,kw	932
9	(fatty):ti,ab,kw	26205
10	(acid):ti,ab,kw	104820
11	#1 and #2	1304
12	#9 and #10	14400
13	#8 or #11	1304
14	#12 or #13	15379
15	(MCFA*):ti,ab,kw	110
16	#15 OR #7 OR #14 OR #6 OR #3 OR #4	16428
17	(Carnitine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1987
18	(Palmitoyltransferase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	84
19	(Deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	27835
20	#17 and #18 and #19	12
21	(Carnitine palmitoyl transferase 2 deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
22	(carnitine palmitoyltransferase 2):ti,ab,kw	49
23	(carnitine palmitoyltransferase II):ti,ab,kw	15
24	(CPT2):ti,ab,kw	418
25	(carnitine palmitoyl transferase 2):ti,ab,kw	14
26	(CPT 2):ti,ab,kw	1347
27	(CPT2):ti,ab,kw	14
28	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27	1500
29	#19 or #28	29316
30	#20 or #28	1475
31	#16 and #30	61
#32	#31 with Cochrane Library publication date from Aug 2019 to Jun 2023	17