



IGNORANTIA NOCET

Ocena zasadności potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym jako warunku finansowania terapii solifenacyną (Vesicare[®])

Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna

Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 21 grudnia 2015 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

21 grudnia 2015 roku analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA. Pierwotnie analiza została zakończona 13 sierpnia 2015 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opracowywanie wyników; ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Opis problemu zdrowotnego; ⊗ Opis aktualnej praktyki klinicznej; ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych, rekomendacji i komunikatów; ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych, rekomendacji i komunikatów; ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Opracowywanie wyników

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [Redacted]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	19
3. Badanie urodynamiczne w diagnostyce zespołu pęcherza nadreaktywnego	21
3.1. Problem decyzyjny	21
3.2. Zespół pęcherza nadreaktywnego.....	22
3.2.1. Definicja i klasyfikacja	22
3.2.2. Etiologia i patomechanizm	22
3.2.3. Objawy	23
3.2.4. Rokowanie i czynniki rokownicze	24
3.3. Badanie urodynamiczne.....	24
3.4. Epidemiologia	26
3.5. Leczenie	27
3.5.1. Wytyczne kliniczne.....	27
3.5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania solifenacyny	36
3.5.3. Opinie eksperckie dotyczące oceny zasadności wykonywania badania urodynamicznego u chorych na OAB.....	40
4. Interwencja – solifenacyna u chorych na OAB niepotwierdzony badaniem urodynamicznym	45

5. Opcje terapeutyczne i ich finansowanie	46
6. Przegląd systematyczny	46
6.1. Źródła danych	47
6.2. Selekcja odnalezionych badań.....	47
6.3. I etap przeglądu – ocena przydatności badania urodynamicznego w diagnostyce OAB	48
6.3.1. Strategia wyszukiwania	48
6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	49
6.3.3. Badania włączone	49
6.4. II etap przeglądu – ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego	52
6.4.1. Strategia wyszukiwania	52
6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	52
6.4.3. Badania włączone	53
6.5. III etap przeglądu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w leczeniu OAB	55
6.5.1. Strategia wyszukiwania	55
6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	55
6.5.3. Badania włączone	56
6.6. IV etap przeglądu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia.....	61
6.6.1. Strategia wyszukiwania	61
6.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	61

6.6.3. Badania włączone	62
6.7. Ocena jakości badań.....	64
6.7.1. Charakterystyka włączonych badań	64
6.7.2. Punkty końcowe	80
6.7.3. Ocena w skali GRADE	92
6.7.4. Ocena homogeniczności	94
6.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	94
6.9. Wyniki I etapu przeglądu – ocena przydatności badania urodynamicznego w diagnostyce OAB	96
6.9.1. Czulość	96
6.9.2. Swoistość.....	97
6.9.3. Wartość predykcyjna dodatnia	98
6.9.4. Wartość predykcyjna ujemna	98
6.9.5. Badanie urodynamiczne w ocenie chorego oraz badacza	99
6.10. Wyniki II etapu – ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego.....	101
6.11. Wyniki III etapu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w leczeniu OAB	104
6.11.1. Przeglądy systematyczne (ocena skuteczności solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia).....	104
6.11.2. Przeglądy systematyczne (ocena bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia).....	107
6.11.3. Badania pierwotne (ocena wpływu solifenacyny na jakość życia w porównaniu z brakiem leczenia)	109

6.12. Wyniki IV etapu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia.....	112
6.12.1. Skuteczność solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia.....	112
6.12.2. Bezpieczeństwo solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia.....	114
6.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa solifenacyny.....	115
6.13.1. Analiza bezpieczeństwa solifenacyny przedstawiona w ChPL.....	115
6.13.2. Analiza bezpieczeństwa solifenacyny przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA.....	118
6.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ADRReports.....	121
6.13.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa	122
7. Ograniczenia.....	122
8. Podsumowanie i wnioski końcowe	123
9. Dyskusja	130
10. Załączniki.....	133
10.1. Uzupełniająca analiza efektywności praktycznej i bezpieczeństwa	133
10.1.1. Charakterystyka badania.....	133
10.1.2. Punkty końcowe	134
10.1.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	136
10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	137
10.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	138

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	140
10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	141
10.6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do III etapu przeglądu.....	142
10.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do IV etapu przeglądu.....	146
10.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	148
10.8.1. I etap.....	148
10.8.2. II etap.....	152
10.8.3. III etap.....	152
10.8.4. IV etap	154
10.9. Skale oceny jakości badań.....	155
11. Spis tabel	159
12. Spis rysunków	163
13. Bibliografia.....	164

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AUA/SUFU	ang. <i>American Urological Association/Society of Urodynamics</i> – amerykańskie towarzystwo urologiczne/stowarzyszenie ds. urodynamiki
CEDAC	ang. <i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i> – kanadyjska instytucja zajmująca się oceną technologii medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
cfu	ang. <i>colony forming unit</i> – jednostka tworząca kolonię
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CUA	ang. <i>Canadian Urological Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne
DO	ang. <i>detrusor overactivity</i> – nadczynność mięśnia wypieracza
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Towarzystwo Urologiczne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FN	wyniki fałszywie ujemne
FP	wyniki fałszywie dodatnie
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
ICIQ	ang. <i>International Consultation on Incontinence Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny nietrzymania moczu
ICS	ang. <i>International Continence Society</i> – Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji
KHQ	ang. <i>King's Health Questionnaire</i> – Kwestionariusz Zdrowia Kinga
kw	ang. <i>key word</i> – słowo kluczowe
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MUI	ang. <i>mixed urinary incontinence</i> – mieszana postać nietrzymania moczu
MZ	Ministerstwo Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNM	nagłące nietrzymanie moczu
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OAB	ang. <i>overactive bladder syndrome</i> – zespół pęcherza nadreaktywnego
OAB DO (-)	zespół pęcherza nadreaktywnego bez nadczynności mięśnia wypieracza
OAB DO (+)	zespół pęcherza nadreaktywnego z nadczynnością mięśnia wypieracza
OAB-q	ang. <i>overactive bladder questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych zespołem pęcherza nadreaktywnego
OABSS	ang. <i>Overactive Bladder Symptom Score</i> – skala oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPBC	ang. <i>Patient Perception of Bladder Condition</i> – stan pęcherza w ocenie chorego
PPIUS	ang. <i>Patent Perception of Intensity of Urgency Scale</i> – skala intensywności parcia naglącego
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
PVR	ang. <i>post-void residual volume</i> – objętość moczu zalegającego po mikcji
QUADAS	ang. <i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i> – skala oceny wiarygodności badań diagnostycznych
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SOL	solifenacyna
SUI	ang. <i>stress urinary incontinence</i> – wysiłkowe nietrzymanie moczu
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TN	wyniki prawdziwie ujemne
TP	wyniki prawdziwie dodatnie

Skrót	Rozwinięcie
UI	ang. <i>urinary incontinence</i> – nietrzymanie moczu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny u chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. *overactive bladder*) bez obecności nadczynności mięśnia wypieracza (DO, ang. *detrusor overactivity*) lub z nieznanym jej statusem (bez wykonanego badania urodynamicznego) w porównaniu z brakiem leczenia. Ponadto oceniono zasadność potwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym jako warunku finansowania terapii solifenacyną (Vesicare®). Obecnie w Polsce solifenacyna może być finansowana u chorych na OAB jedynie po potwierdzeniu tego schorzenia badaniem urodynamicznym (stwierdzenie obecności DO). Dodatkowo wykazano, że solifenacyna działa równie skutecznie u chorych, u których stwierdzono nadczynność mięśni wypieracza oraz u których jej nie stwierdzono, a także u chorych, u których rozpoznania dokonano jedynie na podstawie objawów. Ponadto, celem analizy była ocena wartości diagnostycznej badania urodynamicznego oraz odczuć chorego związanych z badaniem.

Należy zwrócić uwagę, że w związku z tym, że obecnie solifenacyna jest finansowana w leczeniu OAB z nadczynnością mięśnia wypieracza, ocena skuteczności solifenacyny w tak określonej podgrupie chorych nie była celem analizy. Wyniki dla tej podgrupy służyły raczej jako porównanie dla pozostałych podgrup chorych, którzy obecnie nie mają dostępu do refundowanego leczenia solifenacyną.

METODYKA

W ramach analizy klinicznej przedstawiono problem zdrowotny oraz określono praktykę kliniczną w diagnostyce zespołu pęcherza nadreaktywnego na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji. Dodatkowo przedstawiono korespondencję kierowaną do Ministerstwa Zdrowia oraz kluczowe kwestie poruszone w czasie debaty w ramach platformy „Dialog dla zdrowia” pt. „Pęcherz nadreaktywny – diagnostyczny absurd”, dotyczące oceny zasadności stosowania badań urodynamicznych w diagnostyce zespołu pęcherza nadreaktywnego.

Następnie wykonano czteroetapowy przegląd systematyczny dostępnych dowodów naukowych. W I etapie oceniano przydatność badania urodynamicznego w rozpoznaniu OAB, w tym ocenę odczuć chorego związanych z przeprowadzeniem tego testu. Ze względu

na fakt, że nie odnaleziono wystarczających danych do oceny profilu bezpieczeństwa badania urodynamicznego u chorych na OAB, wykonano kolejny etap przeglądu (II etap), w którym bezpieczeństwo testu oceniano u chorych bez względu na rozpoznanie. W III etapie oceniono skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia u chorych na OAB, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego, natomiast w IV etapie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny u chorych bez stwierdzonej nadczynności mięśnia wypieracza w porównaniu z brakiem leczenia. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla chorych ze stwierdzoną obecnością DO. Przegląd został przeprowadzony zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

OPCJE TERAPEUTYCZNE

Obecnie solifenacyna refundowana jest wyłącznie w przypadku potwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym. Jako że celem niniejszej analizy jest ocena zasadności takiego postępowania, należy przedstawić porównanie skuteczności i bezpieczeństwa opcji stanowiących obecną praktykę kliniczną z opcją alternatywną. Obecną praktykę kliniczną stanowi solifenacyna u chorych na OAB z rozpoznaniem na podstawie testu urodynamicznego (obecnie finansowane wskazanie) lub brak podjętego leczenia w przypadku niepotwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym (chorzy z ujemnym wynikiem oraz ci, którzy nie poddali się badaniu) (wskazania wnioskowane). Opcję alternatywną u chorych z OAB niepotwierdzonym badaniem urodynamicznym stanowi zatem brak leczenia.

WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Etap I – ocena przydatności badania urodynamicznego w diagnostyce OAB

Nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających badanie urodynamiczne w populacji docelowej. Odnaleziono jednak 6 obserwacyjnych badań jednoramiennych, na podstawie których oceniono m.in. czułość i swoistość badania urodynamicznego, a także odczucia chorego związane z przeprowadzeniem tego badania, tj.: *Giarenis 2013, Jeong 2013, Al-Zahrani 2012, Hashim 2006, Oh 2006, Digesu 2003.*

Czułość badania urodynamicznego w diagnostyce OAB wyniosła od 0,33 do 0,64. Oznacza to, że zaledwie u około połowy chorych z objawami OAB występuje nadczynność mięśnia wypieracza. Zgodnie z wartością swoistości badania urodynamicznego wynoszącą 0,64-0,68, badanie urodynamiczne wykrywa obecność nadczynności wypieracza u około 35% badanych rzeczywiście zdrowych. Wartość predykcyjna dodatnia różniła się w zależności od badania (0,28 w badaniu *Digesu 2003* i 0,83 w badaniu *Hashim 2006*). Wartości te oznaczają, że chorzy z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego z prawdopodobieństwem równym 83% lub 28% rzeczywiście odczuwają objawy OAB. Zróżnicowane wyniki odnotowano również w odniesieniu do predykcyjnej wartości ujemnej (0,38 i 0,86), co wskazuje, że odpowiednio 62% i 14% chorych, którzy mają objawy OAB i powinni być leczeni, zgodnie z wynikami badania urodynamicznego, zostali zakwalifikowani jako osoby zdrowe. Zróżnicowane wartości predykcyjne dodatnia oraz ujemna mogą być spowodowane przyjęciem odmiennych definicji OAB w odnalezionych badaniach oraz różnicami w charakterystyce chorych (kobiety lub osoby obu płci) i procedurze badania urodynamicznego. Podsumowując, wszystkie punkty końcowe, analizowane w ramach I etapu przeglądu, wskazują na stosunkowo niską wartość diagnostyczną badania urodynamicznego.

Ponadto chorzy poddani badaniu urodynamicznemu ocenili odczucia takie jak niepokój, uciążliwość i zawstydzenie w czasie tego testu na 2-3,5 punktu (mediana) w 10-stopniowej skali, natomiast zarówno chorzy, jak i badacz ocenili ból na 4 punkty (mediana). Znudzenie w ocenie chorych oszacowano na 4-5 punktów (mediana), natomiast nietolerancja w ocenie badacza otrzymała 1-2 punkty (mediana). Zaledwie 5% chorych, gdyby zaszła taka potrzeba, chętnie powtórzyłoby badanie urodynamiczne. Większość chorych mogłaby zgodzić się na powtórzenie badania jedynie w pewnym stopniu (65%), natomiast 13% chorych wolałoby nie powtarzać tej procedury.

Etap II – ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego

W II etapie przeglądu włączono 6 badań prospektywnych, obserwacyjnych: *Tsai 2013*, *Yenilmez 2009*, *Choe 2007*, *Tong 2005*, *Ku 2004* oraz *Yip 2004*.

W jednym z badań u 19,5% chorych odnotowano zakażenie dolnych dróg moczowych po wykonaniu badania urodynamicznego. We wszystkich pozostałych badaniach odnotowano bakteriomocz u 3,4-8,8% chorych. Objawy bakteriomoczu odczuwało zaledwie 0,5-1,8% chorych. Na większe ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg moczowych istotnie

statystyczny wpływ miały następujące czynniki, tj. poród naturalny, zakażenie dróg moczowych przed wykonaniem badania urodynamicznego oraz cukrzyca. Ponadto w badaniu Yenilmez 2009 (w którym ponad 46% chorych miała dodatkowo cukrzycę, co może odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną¹), po badaniu urodynamicznym u chorych występowała dyzuria (ogółem u 37,7%, o ciężkim nasileniu u 2,5%), krwimocz (ogółem 24,0%, o nasileniu ciężkim 2,9%), ropomocz (29,4%), gorączka z leukocyturią (2,5%), ból (ogółem 27,0%, o nasileniu ciężkim 2,0%) oraz ostry zastój moczu (2,5%). U 5,4% chorych konieczna była hospitalizacja. W badaniu Ku 2004 ból po odbyciu badania urodynamicznego zgłaszało ponad 80% chorych. W pozostałych badaniach nie raportowano tych powikłań lub podano jedynie, że nie odnotowano dysurii o ciężkim nasileniu lub zastoju moczu. Należy jednak pamiętać, że komplikacje mogły wystąpić w okresie późniejszym niż 7 dni (maksymalny okres obserwacji we włączonych badaniach).

Etap III – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia w populacji chorych na OAB, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego (rozpoznanie wyłącznie na podstawie objawów)

W III etapie odnaleziono 18 przeglądów systematycznych, tj.: Cornu 2013², Allahdin 2012, Buser 2012, Luo 2012, Meek 2011, Mongiu 2011, Oefelein 2011, Hartman 2009, McDonagh 2009, Chapple 2008, Novara 2008, Colli 2007, Abrams 2006, Maniscalco 2006, Nabi 2006, Bhosle 2005, Chapple 2005, McDonagh 2005 oraz Guay 2004. Dodatkowo odnaleziono 3 przeglądy dla porównania innego niż solifenacyna vs placebo, tj.: Maman 2014 (solifenacyna vs mirabegron), Madhuvrata 2012 (solifenacyna vs tolterodyna) oraz Rai 2012 (solifenacyna vs solifenacyna oraz ćwiczenia). Ponadto, zgodnie z uwagami MZ zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA, wskazano przegląd systematyczny Reynolds 2015 opublikowany po dacie zamknięcia baz (tj. po 24.02.2015 r.). W przypadku przeglądów systematycznych zawierających wyniki dla porównania SOL vs PLC, szczegółową analizę wyników przedstawiono jedynie dla przeglądów najnowszych, zawierających zarówno wyniki dotyczące skuteczności, jak i bezpieczeństwa (Buser 2012 i Luo 2012).

¹ cukrzyca insulinozależna, której częstym powikłaniem są zmiany neurologiczne, jest jednym z czynników ryzyka rozwoju zespołu nadreaktywnego pęcherza [39]

² w ramach przeglądu dla porównania SOL vs PLC analizowano wyłącznie wyniki pochodzące z przeglądu Chapple 2008

W ramach III etapu do analizy włączono także trzy badania randomizowane, podwójnie zaślepione i wielośrodkowe (porównanie SOL vs PLC), oceniające jakość życia, tj. badanie *VENUS* (publikacje *Serels 2010* i *Karram 2009*), badanie *VIBRANT* (publikacje *Crosby 2011* i *Vardy 2009*) oraz badanie *Yamaguchi 2007*.

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA, ADRReports i URPLWMIPB odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa solifenacyny.

Skuteczność SOL w porównaniu z brakiem leczenia

SOL (niezależnie od dawki) w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejszała liczbę mikcji na dobę, liczbę epizodów nietrzymania moczu, naglącego parcia na mocz oraz nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę. Liczba mikcji nocnych zmniejszyła się istotnie statystycznie w przypadku dawki SOL 10 mg oraz wyniku ogółem (5 i 10 mg) w porównaniu z placebo. U chorych stosujących SOL odnotowano również istotnie statystycznie większy wzrost objętości oddanego moczu w czasie mikcji w porównaniu do chorych otrzymujących PLC.

W ramach analizy nie oceniano zmiennych dychotomicznych, w związku z czym określenie siły interwencji na podstawie wartości NNT nie jest możliwe. Nie odnaleziono także danych odnoszących się do istotności klinicznej ocenianych punktów końcowych, które można odnieść do wyników przedstawionych na podstawie metaanaliz wykonanych w przeglądach.

Bezpieczeństwo SOL w porównaniu z brakiem leczenia

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SOL (niezależnie od dawki) niż w grupie PLC. Do głównych zdarzeń niepożądanych zaliczono suchość w ustach, zaparcia i niewyraźne widzenie, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SOL niż w grupie PLC. Zdarzenia te są znanym efektem terapii lekami antymuskarynowymi.

Jakość życia SOL w porównaniu z brakiem leczenia

W zdecydowanej większości podskal KHQ wystąpiła istotnie statystycznie przewaga SOL (5 lub 10 mg) nad PLC w odniesieniu do poprawy jakości życia chorych. Co więcej, w przypadku większości wyników w skali KHQ u chorych leczonych SOL (niezależnie od

dawki) zmiana ta była istotna klinicznie. W skali OAB-q w przypadku niemal wszystkich podskal zaobserwowano znamiennej statystycznie przewagę SOL (niezależnie od dawki) nad PLC. Zmiana wszystkich wyników w skali OAB-q w grupie SOL była także istotna klinicznie.

W ramach analizy nie oceniano zmiennych dychotomicznych, w związku z czym określenie siły interwencji na podstawie wartości NNT nie jest możliwe.

Etap IV – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB DO (-) (bez nadczynności wypieracza) w porównaniu z brakiem leczenia

W ramach IV etapu do analizy włączono otwarte jednoramienne badanie eksperymentalne *Tanaka 2010*, w którym oceniano skuteczność SOL u chorych na OAB DO (-) oraz u chorych na OAB DO (+). W przypadku obu grup wyniki oceniano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12 tygodniach trwania terapii. Wyniki przed rozpoczęciem leczenia są zatem odzwierciedleniem stanu chorego nieleczonego. W związku z tym badanie to dostarcza porównania skuteczności leczenia SOL względem braku leczenia u chorych na OAB DO (-). Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono wyniki dla chorych na OAB DO (+).

Nie odnaleziono wyników dotyczących bezpieczeństwa SOL wyłącznie dla chorych DO (-), w związku z czym profil bezpieczeństwa oceniano u chorych ogółem, niezależnie od obecności DO.

Skuteczność SOL u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

U chorych na OAB DO (-) we wszystkich domenach kwestionariusza OABSS (mikcje w ciągu dnia, mikcje nocne, parcie na mocz, nietrzymanie moczu z parcia naglącego, wynik całkowity) zaobserwowano znamiennej statystycznie poprawę w porównaniu z wartościami początkowymi (przed rozpoczęciem leczenia). Znamienne statystycznie różnice na korzyść SOL dla tych samych punktów końcowych odnotowano również u chorych na OAB DO (+). Oznacza to, że solifenacyna jest leczeniem skutecznym, a dodatkowo jej skuteczność jest zbliżona u chorych na OAB DO (+) oraz na OAB DO (-).

Bezpieczeństwo SOL u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

U chorych leczonych SOL wykazano wzrost częstości występowania suchości w ustach w porównaniu z wartością początkową. U żadnego chorego nie odnotowano występowania suchości w ustach o ciężkim nasileniu. Suchość w ustach o umiarkowanym nasileniu

wymagająca zastosowania środków pomocniczych odnotowano u 17,3% chorych. Żaden z chorych biorący udział badaniu nie przerwał stosowania SOL ze względu na suchość w ustach.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z dokumentami włączonymi do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w czasie leczenia solifenacyną są zaburzenia żołądka i jelit (szczególnie suchość w ustach), zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego. Wiele tych zdarzeń niepożądanych to zdarzenia typowe dla działania leków antymuskarynowych.

Wnioski

Przeprowadzony przegląd systematyczny literatury wykazał, że badanie urodynamiczne cechuje niewielka czułość oraz swoistość (jako metoda diagnostyczna w OAB), a także może prowadzić ono do sytuacji, w których nawet 62% chorych, którzy powinni zostać poddani leczeniu, błędnie rozpoznaje się jako osoby zdrowe i w efekcie nie poddaje terapii. Podczas badania chorzy odczuwają ból, niepokój i skrępowanie. Ponadto test ten związany jest z występowaniem powikłań, takich jak bakteriomocz, dyzuria, krwiomocz, ból, ropomocz lub zastój moczu. Niekiedy powikłania te mogą prowadzić do hospitalizacji.

W kolejnym etapie przeglądu systematycznego stwierdzono, że leczenie solifenacyną u chorych na OAB, u których nie wykonano badań urodynamicznych jest skuteczne i bezpieczne, a jakość życia ulega poprawie istotnej statystycznie i klinicznie. W analizowanych publikacjach nie wykonywano badań urodynamicznych, w związku z czym należy przypuszczać, że wśród nich byli zarówno chorzy z obecnością DO, jak i bez stwierdzonej obecności DO.

Na podstawie wyników ostatniego etapu przeglądu systematycznego można jednoznacznie wywnioskować, że solifenacyna ma jednakową skuteczność u chorych na OAB DO (-) i chorych na OAB DO (+). W obu przypadkach wyniki dla chorych leczonych SOL istotnie różniły się od wyników przed rozpoczęciem leczenia. Warto podkreślić, że chorzy DO (+) zwykle cechuje wyższy stopień zaawansowania choroby, jednak mimo to solifenacyna istotnie statystycznie poprawia ich stan w porównaniu z wartościami początkowymi. Nie oznacza to jednak, że u chorych, u których nie stwierdzono obecności DO, nie ma potrzeby

stosowania terapii – niezależnie od obecności DO chorzy powinni zostać poddać terapii, gdyż w obu przypadkach chorzy na OAB mają objawy znacznie pogarszające jakość życia.

Na podstawie analizy danych stwierdzono, iż solifenacyna jest terapią skuteczną i bezpieczną w leczeniu chorych na OAB niezależnie od obecności DO. W związku z tym konieczność wykonywania badań urodynamicznych przed podaniem solifenacyny zwiększa jedynie koszty diagnostyki, a dodatkowo naraża chorego na powikłania, niepotrzebny stres i dyskomfort bądź całkowicie zniechęca chorego do leczenia. Należy także wspomnieć, że wynik badania urodynamicznego z dużym prawdopodobieństwem może nie być miarodajny, a błędny wynik sprawia, że chory w ogóle nie zostaje poddany leczeniu. **W związku z powyższym należy uznać, że wykonanie badania urodynamicznego w celu potwierdzenia OAB jako warunku rozpoczęcia leczenia solifenacyną jest w pełni niezasadne.**

1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności potwierdzenia zespołu pęcherza nadreaktywnego badaniem urodynamicznym jako warunku finansowania terapii solifenacyną (Vesicare®) oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego niepotwierdzony badaniem urodynamicznym w porównaniu z obecną praktyką kliniczną.

2. Metodyka

Zgodnie formalnymi wymogami *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1],

Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [10].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
 - ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
-

- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).

3. Badanie urodynamiczne w diagnostyce zespołu pęcherza nadreaktywnego

3.1. Problem decyzyjny

Problemem decyzyjnym rozpatrywanym w niniejszej analizie jest ocena zasadności wykonania badania urodynamicznego u chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego (OAB, ang. *overactive bladder syndrome*), od którego wyniku uzależnione jest rozpoczęcie leczenia solifenacyną oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB bez stwierdzonej nadczynności mięśnia wypieracza (DO, ang. *detrusor overactivity*)³. Konieczność wykonania badania urodynamicznego jako warunku finansowania terapii SOL jest nałożona przez *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.* Zgodnie z obwieszczeniem SOL refundowana jest jedynie u chorych na OAB potwierdzonym badaniem urodynamicznym.

Według *Charakterystyki Produktu Leczniczego Vesicare®* (ChPL) [2] solifenacyna wskazana jest w leczeniu objawowego naglącego nietrzymania moczu (NNM) i (lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u chorych z zespołem pęcherza nadreaktywnego. W *Charakterystyce Produktu Leczniczego Vesicare®* wskazana populacja nie została zatem ograniczona koniecznością potwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym.

³ obecnie solifenacyna jest finansowana we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym. Podmiot odpowiedzialny nie wnioskuję o zakończenie refundacji na obecnie istniejących warunkach

3.2. Zespół pęcherza nadreaktywnego

3.2.1. Definicja i klasyfikacja

Zespół pęcherza nadreaktywnego to schorzenie czynnościowe pęcherza moczowego. Do objawów pęcherza nadreaktywnego należą: parcia naglące, częste oddawanie moczu w dzień i/lub w nocy, nietrzymanie moczu (UI, ang. *urinary incontinence*) spowodowane parciem nagłym. [29]. Objawy te mogą występować w połączeniu ze sobą lub osobno, a **warunkiem koniecznym i wystarczającym, aby rozpoznać pęcherz nadreaktywny jest obecność parć naglących** [31].

Dla pęcherza nadreaktywnego bez UI stosuje się nazwę „suchy” pęcherz nadreaktywny, natomiast dla pęcherza nadreaktywnego z UI stosuje się nazwę „mokry” pęcherz nadreaktywny [29]. Nadreaktywność może mieć podłoże neurogenne (znana choroba neurologiczna) lub nieznane (nadreaktywność idiopatyczna) [31].

3.2.2. Etiologia i patomechanizm

Dokładne przyczyny i mechanizm powstania nadreaktywności pęcherza wciąż nie są znane. Przypuszcza się, że etiologia OAB jest złożona i jest wynikiem szeregu różnych, niepowiązanych ze sobą procesów zachodzących w organizmie chorego [33, 39].

Istnieje wiele teorii powstawania nadreaktywności pęcherza. Dwie najbardziej uznane to:

- ⊕ teoria miogenna – zgodnie z którą za powstanie nadreaktywności odpowiedzialne są zaburzenia w czynności skurczowej mięśnia wypieracza i jego nadwrażliwość na bodźce,
- ⊕ neurogenna – sugerująca, że przyczyną powstania nadreaktywności są zaburzenia w unerwieniu pęcherza moczowego [31].

Uważa się, że w większości przypadków za powstanie zespołu pęcherza nadreaktywnego odpowiadają zarówno składowa miogenna, jak i neurogenna [31].

Szereg substancji neuroprzekaźnikowych, aktywnych w ośrodkowym układzie nerwowym, wykazuje istotny wpływ na czynność dolnych dróg moczowych, przy czym dominującą rolę w procesie kontroli czynności skurczowej pęcherza moczowego odgrywa acetylocholina. Powoduje ona, za pośrednictwem receptorów muskarynowych, zmiany wewnątrz komórek

mięśni gładkich. Zaburzenia czynności receptorów muskarynowych prowadzą do nadmiernej pobudliwości skurczowej mięśni. W przypadku nadczynności mięśnia stwierdza się zwiększoną ekspresję receptora M2, natomiast w zdrowym organizmie przeważa aktywność podtypu M3 [39].

Wśród przyczyn OAB wymienia się także zmiany w dolnych drogach moczowych (np. przeszkoda podpęcherzowa, przyczyny mięśniopochodne w wypieraczu), siedzący tryb życia, otyłość, alkohol, kofeinę, palenie tytoniu oraz czynniki psychogenne [39].

Również układ beta adrenergiczny, odpowiedzialny za kontrolę rozkurczu pęcherza, odgrywa rolę w powstawaniu nadreaktywności. W pęcherzu moczowym obecne są receptory beta 3-adrenergiczne, modulujące kontrolę napełniania wypieracza za pośrednictwem włókien współczulnych. Aktywacja włókien współczulnych, poprzez pobudzenie wspomnianych receptorów powoduje rozkurcz wypieracza, co pozwala na gromadzenie moczu w pęcherzu. Sugeruje się, że OAB może być spowodowany mutacją genu kodującego receptor beta-3 adrenergiczny [22].

3.2.3. Objawy

Do objawów zespołu pęcherza nadreaktywnego zalicza się:

- ⊕ parcie naglące (ang. *urinary urgency*) - nagła, niepohamowana potrzeba oddania moczu;
- ⊕ częstomocz dzienny i nocny⁴ (ang. *frequency*) - dzienny rozumiany jest jako więcej niż 8 mikcji w ciągu doby lub stan, gdy odstęp pomiędzy kolejnymi mikcjami jest krótszy niż 2 godziny, natomiast częstomocz nocny to stan, gdy w ciągu nocy dochodzi do więcej niż 3 mikcji;
- ⊕ nietrzymanie moczu z parcia⁵ (ang. *urge urinary incontinence*) - mimowolny, niemożliwy do powstrzymania wyciek moczu spowodowany parciem nagłym [39].

Wyżej wymienione objawy mogą występować łącznie lub w różnych zestawieniach, jednak kluczowym objawem, który musi być obecny jest parcie naglące [39].

⁴ nazywany także nokturią;

⁵ w polskiej terminologii dla nietrzymania moczu spowodowanego pęcherzem nadreaktywnym stosuje się określenie „naglące nietrzymanie moczu (NNM)”;

3.2.4. Rokowanie i czynniki rokownicze

Zespół pęcherza nadreaktywnego (typu idiopatycznego) nie jest uznawany za schorzenie postępujące (bez uwzględnienia chorób współistniejących). Przebieg naturalny OAB jest zmienny w czasie – u około 50% chorych objawy ulegają wahaniom, jednak stan chorych nie ulega pogorszeniu. Ponadto, wskazuje się, że czasowa remisja następuje u około 20-35% chorych [11].

Dolegliwości związane z OAB prowadzą do znaczącego obniżenia jakości życia chorych. Wyniki z kwestionariuszy oceny jakości życia wskazują, że obniżenie to jest większe niż u chorych z cukrzycą lub astmą [39]. Ponad połowa chorych zgłasza zaniepokojenie objawami, stąd chorzy z OAB są bardziej podatni na depresję, problemy na tle seksualnym, trudności związane z pracą zawodową lub bezrobocie. W literaturze przedmiotu wskazuje się, że OAB wiąże się również ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń snu, zakażeń skóry, upadków i złamań [24, 33].

Objawy związane z OAB prowadzą także do zmiany stylu życia – chorzy ograniczają ilość przyjmowanych płynów, pozostają w bliskiej odległości od miejsca zamieszkania lub w pobliżu toalet. Objawy OAB mogą zatem znacząco oddziaływać na możliwość wykonywania czynności dnia codziennego lub angażowania się w działania społeczne i zawodowe. Szczególnie negatywny wpływ mogą mieć objawy UI, które zyskały miano „choroby przeżywanej w skrytości” (ang. *closet disorder*) [39].

3.3. Badanie urodynamiczne

Zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Kontynencji (ang. *International Continence Society*) rozpoznanie OAB oparte jest na stwierdzeniu objawów klinicznych, tj. parć naglących, częstomoczu, NNM, przy jednoczesnym wykluczeniu innych przyczyn, przy czym, jak wspomniano wyżej, jednym z objawów **musi** być parcie naglące [39].

Rozpoznanie OAB powinno prowadzić się uwzględniając wywiad lekarski, analizę dzienników mikcji, badanie fizykalne. Do zalecanych badań podstawowych zalicza się także badanie ogólne moczu (testy paskowe lub badania laboratoryjne), posiew moczu oraz badania obrazowe [31, 32]. Przy ocenie stopnia parcia naglącego odczuwanego przez chorych podczas każdej mikcji stosuje się 5-stopniową skalę intensywności parcia naglącego (PPIUS, ang. *Patent Perception of Intensity of Urgency Scale*). Jest ona stosowana

w ramach dzienniczków mikcji oraz wykorzystywana w badaniach klinicznych dotyczących OAB. Skala PPIUS zawiera stopnie od zera do 4, gdzie zero oznacza brak parcia naglącego, a 4 oznacza NNM [21].

Wśród **badania dodatkowych**, które wykonuje się u niektórych chorych w ramach rozpoznania OAB wymienia się:

- ⊕ cystouretrografię, np. cystouretrografię mikcyjną – badanie radiologiczne układu moczowego pozwalające na wykrycie wad jego budowy;
- ⊕ cystouretroskopię – badanie przy użyciu wziernika obrazujące cewkę oraz pęcherz moczowy pozwalające na dokładne wykluczenie patologii, które mogą powodować podrażnienia (nowotwory, kamica, ciało obce, zwężenie cewki);
- ⊕ **badania urodynamiczne** – zalecane jako ostatnie z kolejnych procedur diagnostycznych [31, 32].

Etapy badań urodynamicznych:

- ⊕ przepływ cewkowy (uroflowmetria) z oceną zalegania moczu po mikcji (badanie polega na ocenie fazy gromadzenia moczu poprzez oddanie go przez osobę badaną do specjalnego urządzenia nazywanego uroflowmetrem, nieinwazyjne i całkowicie bezbolesne);
- ⊕ cystometria (pomiar ciśnienia wewnątrz pęcherza moczowego w fazie gromadzenia moczu. Poprzedzone jest wprowadzeniem do cewki moczowej specjalnego cienkiego cewnika, za pomocą którego pęcherz wypełniany jest powoli solą fizjologiczną poprzez specjalną pompę o ustalonym przepływie. Drugi cewnik założony do odbytnicy lub pochwy odczytuje ciśnienie w jamie brzusznej. Osoba badana proszona jest o informowanie, kiedy odczuwa po raz pierwszy parcie na pęcherz, następnie informuje o stopniowo narastającym uczuciu parcia. W czasie całego badania prowadzi się rejestrację ciśnień, czasem wraz z zapisem elektromiograficznym) [55, 56]. Badanie to wykonuje się w pozycji leżącej, siedzącej, a nawet stojącej [26].
- ⊕ profilometria (polega na powolnym wysuwaniu się specjalnego cewnika, odczytującego ciśnienie w cewce moczowej i pozwala na jednoczesny pomiar ciśnienia cewkowego oraz ciśnienia śródpęcherzowego) [55, 56].

Każde badanie powinno być uzupełniane testami prowokacyjnymi (kaszel, tłocznia, zmiana pozycji i prędkości napełniania) służącymi do wyzwolenia niekontrolowanego skurczu wypieracza z wyciekami lub bez wycieku, a w przypadku wysiłkowego nietrzymania moczu

(SUI, ang. *stress urinary incontinence*) wykazania wycieku z cewki, bez obecności skurczu wypieracza [26].

W opinii chorych badanie urodynamiczne jest bardzo krępujące, ponieważ w czasie testu konieczne jest obnażenie od pasa w dół. W czasie badania wykorzystywane są sondy i cewki sprzyjające zakażeniu. Chorzy, aby uniknąć kolejnych badań urodynamicznych, są skłonni nawet zrezygnować z leczenia [5]

Duży odsetek fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników oraz brak korelacji z objawami klinicznymi przesądziły o niezalecaniu inwazyjnych badań urodynamicznych w diagnostyce pęcherza nadreaktywnego [30]. Podkreślić należy, że stanowisko zarówno polskich, jak i zagranicznych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się opracowywaniem standardów postępowania w OAB dotyczące stosowania wyżej wymienionych badań dodatkowych jest spójne i nie zaleca stosowania badań urodynamicznych w postępowaniu podstawowym, szczególnie w przypadku decyzji o leczeniu konserwatywnym, tj. terapii behawioralnej, fizykoterapii i leczeniu farmakologicznym. Badanie urodynamiczne można rozważyć jedynie w przypadku skomplikowanych i powikłanych przypadków, w których leczenie farmakologiczne nie przyniosło efektów i planowane jest leczenie interwencyjne lub chirurgiczne, aczkolwiek dowody na to, że wyniki tego badania mogą umożliwić prognozę skuteczności leczenia są ograniczone (rozdział 3.5). Mimo to, obecnie w Polsce finansowanie leczenia OAB uzależnione jest od wykonania badania urodynamicznego.

3.4. Epidemiologia

Zgodnie z jednym z największych i najbardziej wiarygodnych badań dotyczących występowania OAB (badanie Milsoma: Francja, Hiszpania, Niemcy, Szwecja, Włochy i Wielka Brytania) przeprowadzonym na 16 776 osobach powyżej 40. roku życia, 16,6% badanej populacji cierpi na OAB. Częstość występowania OAB u obu płci różniła się nieznacznie (kobiety 17,4%, mężczyźni 15,6%) [37].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu Noble (*National Overactive Bladder Evaluation*), prowadzonym w Stanach Zjednoczonych (w badanej populacji OAB występuje u 16,9% kobiet i u 16% mężczyzn) [37].

W Polsce nie prowadzono badań na ten temat, jednak ocenia się, że około 40% kobiet w wieku menopauzalnym cierpi na dolegliwości związane z OAB [25]. Szacuje się, że w Polsce na zespół pęcherza nadreaktywnego może cierpieć około 6 milionów osób. Jest to

jednak liczba wynikająca z ekstrapolacji danych z Europy, obejmująca prawdopodobnie wszystkich chorych na OAB, niezależnie od nasilenia objawów i konieczności leczenia bądź jej braku. W praktyce klinicznej znacznie mniejsza liczba chorych jest zainteresowana leczeniem i się do niego kwalifikuje. Co roku na OAB zapada około 10-15 tys. osób [55].

Badanie urodynamiczne z elektromiografią bez profilometrii cewkowej, badanie urodynamiczne z profilometrią cewkową i elektromiografią oraz badanie urodynamiczne z testem ciśnieniowo-przepływowym są rozliczane przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) jako świadczenia specjalistyczne ambulatoryjnej opieki specjalistycznej 10-tego typu za 47 pkt (od 2014 roku pojawiła się także możliwość rozliczania ich jako świadczenie pierwszorazowe o wartości 49,5 pkt) [40]. W 2013 roku wykonano około 20 tys., zaś w 2014 roku - 24 898 takich badań. Natomiast badanie urodynamiczne bez profilometrii cewkowej i elektromiografii rozliczane jest jako świadczenie specjalistyczne 9-tego typu za 32 pkt (lub jako świadczenie pierwszorazowe za 34,5 pkt). Nie jest znana liczba wykonanych świadczeń tego typu. Średnia cena jednego punktu to 9 zł. NFZ nie przedstawił informacji, ile dokładnie wydał na badania urodynamiczne w 2013 r. [35, 36].

3.5. Leczenie

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w diagnostyce OAB przedstawiono w rozdziale 3.5.1, w których opisano zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne. Ponadto opisano rekomendacje dotyczące finansowania solifenacyny u chorych na OAB (rozdział 3.5.2). Dodatkowo przedstawiono korespondencję kierowaną do Ministerstwa Zdrowia oraz kluczowe kwestie poruszone w czasie debaty dotyczącej oceny zasadności stosowania badań urodynamicznych w diagnostyce OAB (rozdział 3.5.3).

3.5.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących metod diagnostyki OAB i oceny zasadności wykonywania badania urodynamicznego.

Z uwagi na dużą liczbę odnalezionych wytycznych zdecydowano o przedstawieniu w ramach analizy jedynie wytycznych wydanych nie wcześniej niż w 2010 roku. W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 5 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 3 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w diagnostyce OAB (lub UI).

Wytyczne zagraniczne

Organizacja	Rok wydania	Cel
NICE ⁶	2015 [51]	Leczenie nietrzymania moczu u kobiet
EAU ⁷	2014 [47]	Leczenie nietrzymania moczu u kobiet
AUA/SUFU ⁸	2012, 2014 i 2015 [42, 43, 48]	Rozpoznanie i leczenie OAB (postać neurogenna) u dorosłych oraz przeprowadzanie badań urodynamicznych u dorosłych
CUA ⁹	2012 [46]	Postępowanie u dorosłych chorych na UI

Wytyczne polskie

Organizacja/autor	Rok wydania	Cel
Radziszewski (red.)	2014 [55]	Zalecenia zespołu ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych
Radziszewski (red.)	2013 [56]	Wytyczne ekspertów odnośnie badań urodynamicznych niezbędnych do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego
PTU ¹⁰	2010 [54]	Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu

Według zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych w czasie wstępnej diagnostyki chorego z „nieskomplikowanymi” objawami OAB, nie należy wykonywać badań urodynamicznych. Wszystkie odnalezione polskie i zagraniczne wytyczne wskazują, by w czasie diagnostyki OAB i UI lekarze opierali się na udokumentowanych objawach oraz wykluczali inne zaburzenia, mogące być źródłem występujących u chorego objawów.

Rozpoznanie może zostać oparte na wywiadzie i badaniu fizykalnym (np. badaniu jamy brzusznej czy teście kaszlowym) oraz nieinwazyjnych badaniach urodynamicznych i badaniach uzupełniających.

⁶ ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

⁷ ang. *European Association of Urology* – Europejskie Towarzystwo Urologiczne

⁸ ang. *American Urological Association/Society of Uroynamics* – amerykańskie towarzystwo urologiczne/stowarzyszenie ds. urodynamiki

⁹ ang. *Canadian Urological Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Urologiczne

¹⁰ Polskie Towarzystwo Urologiczne

Nieinwazyjne badania urodynamiczne obejmują m.in.:

- ⊕ 3-dniowy dzienniczek mikcji;
- ⊕ test podpaskowy (według wytycznych NICE 2015, EAU 2014 i CUA 2012 nie powinien być stosowany rutynowo u chorych na UI);
- ⊕ ocenę zalegania moczu (metoda opcjonalna);
- ⊕ uroflowmetrię.

Do badań uzupełniających zalicza się m.in.:

- ⊕ badanie ogólne moczu (+/- posiew);
- ⊕ badania obrazowe (nie powinny być wykonywane rutynowo, a ultrasonografię (USG) należy wykonywać jedynie w przypadku oceny PVR);
- ⊕ cystoureteroskopię.

Według zaleceń NICE 2015, AUA/SUFU 2015/2014/2012, EAU 2014, CUA 2012 i PTU 2010 u chorych na UI można także przeprowadzić ocenę jakości życia i objawów za pomocą adekwatnego kwestionariusza.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają, by inwazyjne badanie urodynamiczne (np. cystometria, badanie ciśnieniowo-przepływowe czy badanie elektromiograficzne) wykonywać jedynie u chorych ze „skomplikowanym” UI lub OAB (np. z bólem, krwimoczem, nawracającymi zakażeniami), gdy istotne jest ustalenie, czy u chorego występuje DO lub inne zaburzenia urodynamiczne, w przypadku OAB lub UI opornego na farmakoterapię oraz przed wdrożeniem inwazyjnych metod leczenia (zabieg chirurgiczny).

Według opinii polskiego zespołu ekspertów z roku 2013 i 2014 na wyniki badania cystometrycznego mają wpływ m.in. rodzaj aparatu, pozycja chorego, szybkość napełniania pęcherza oraz temperatura płynu napełniającego pęcherz. W związku z tym średnia czułość cystometrii, w porównaniu z wywiadem dla pęcherza nadreaktywnego, wynosi 0,68, a specyficzność – 0,6. Ponadto nie wykazano wpływu wyników badania urodynamicznego na skuteczność leczenia (Polski zespół ekspertów 2013/2014 i EAU 2014).

Szczegółowy opis wytycznych polskich i zagranicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Opis wytycznych klinicznych dotyczących wykonywania badania urodynamicznego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
Zespół pęcherza nadreaktywnego		
AUA/SUFU 2015 AUA/SUFU 2014 AUA/SUFU 2012	<p>Nie należy wykonywać badań urodynamicznych, cystoskopii i diagnostyki ultrasonograficznej nerek i pęcherza moczowego w czasie wstępnej diagnostyki chorego z „nieskomplikowanymi” objawami OAB. W czasie procesu diagnostycznego lekarze powinni opierać się na udokumentowanych objawach podmiotowych i przedmiotowych charakterystycznych dla OAB oraz wykluczać inne zaburzenia, które mogą być źródłem objawów występujących u chorego. Minimalne wymagania w czasie diagnostyki obejmują wnikliwy wywiad, badanie fizykalne i badanie ogólne moczu. W przypadku części chorych konieczne może być zastosowanie innych procedur medycznych i badań, niezbędnych w celu potwierdzenia rozpoznania OAB, wykluczenia innych schorzeń oraz pełnego określenia planu leczenia. Zgodnie z decyzją lekarza można wykonać posiew moczu i/lub ocenę PVR oraz przeprowadzić ocenę za pomocą dzienniczek mikcji i/lub kwestionariuszy oceniających objawy.</p>	Reguła kliniczna
	<p>Lekarze mogą wykonać cystometrię z zastosowaniem cewników wielokanałowych, gdy istotne jest ustalenie, czy występują zmieniona podatność, DO lub inne zaburzenia urodynamiczne u chorych na UI, jeśli rozważane jest u nich zastosowanie inwazyjnych metod leczenia, potencjalnie mogących spowodować okaleczenie lub nieodwracalne skutki.</p>	Opcja/C
	<p>Lekarze mogą wykonać badanie przepływowo-ciśnieniowe u chorych na UI po ocenie przepływu moczu w pęcherzu wykonanej w celu wykazania występowania przeszkody podpęcherzowej</p>	Opinia ekspertów
	<p>Lekarze powinni powiadomić chorych na UI lub mieszaną postać nietrzymania moczu (MUI, ang. <i>mixed urinary incontinence</i>), że brak potwierdzenia obecności DO w jednym badaniu urodynamicznym nie wyklucza, że u chorego występuje DO będące przyczyną objawów.</p>	Reguła kliniczna
Polski zespół ekspertów 2013 i 2014	<p>Rozpoznanie pęcherza nadreaktywnego ustala się na podstawie wywiadu i nieinwazyjnego badania urodynamicznego (3-dniowego dzienniczka mikcji wypełnionego przez chorego). Zgodnie ze standardami przyjętymi przez większość towarzystw naukowych, wystarczy zgłoszenie lekarzowi przez chorego dokuczliwych parć naglących oraz częstomoczu (z UI lub bez UI). Dodatkowo, aby rozpoznać OAB, należy wykluczyć inne przyczyny powstawania parć naglących.</p> <p>Oprócz potwierdzenia objawów pęcherza nadreaktywnego w wywiadzie, należy wykonać serię nieinwazyjnych testów urodynamicznych oraz badań uzupełniających:</p> <p>Do nieinwazyjnych badań urodynamicznych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ dzienniczek mikcji, ⊗ test podpaskowy, ⊗ ocenę zalegania moczu, ⊗ uroflowmetrię. 	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>Do badań uzupełniających należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ badanie ogólne moczu (może być to np. test paskowy moczu, klasyczne badanie ogólne moczu). Badanie to może być rozszerzone o badanie bakteriologiczne moczu (posiew moczu) m.in. u chorych z objawami zakażenia dróg moczowych; ⊗ badania obrazowe, np. USG przezbrzuszną, wykonywane w przypadkach wątpliwych, przy podejrzeniu zmian organicznych w drogach moczowych, celem oceny zalegania moczu po mikcji; ⊗ cystouretroskopia (wykonywana w przypadku makroskopowego krwiomoczu lub mikroskopowego krwinkomoczu, podejrzenia patologii organicznej w obrębie ściany pęcherza moczowego i cewki moczowej). <p>Inwazyjne badania urodynamiczne nie są zalecane w diagnostyce niepowikłanego pęcherza nadreaktywnego (wskazane jest ich wykonanie w przypadku OAB opornego na farmakoterapię oraz przed wdrożeniem inwazyjnych metod leczenia).</p> <p>Do inwazyjnych badań urodynamicznych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ cystometrię, ⊗ badanie ciśnieniowo-przepływowe, ⊗ ocenę ciśnienia wycieku, ⊗ profilometrię cewkową, ⊗ badania elektromiograficzne. <p>Badanie cystometryczne zależy od warunków, w jakich się je wykonuje i nie jest obecnie uznawane za test odtwarzający fizjologię mikcji. Na wyniki badania cystometrycznego mają wpływ: rodzaj aparatu, pozycja chorego, szybkość napełniania pęcherza oraz temperatura płynu napełniającego pęcherz. To wszystko powoduje, że uzyskiwane wyniki nie są w pełni wiarygodne w odniesieniu do cystometrycznie stwierdzonej nadczynności mięśnia wypieracza (DO, ang. <i>detrusor overactivity</i>). Analiza tego samego wykresu przez różnych badaczy może dać różne wyniki. Średnia czułość cystometrii, w porównaniu z wywiadem dla pęcherza nadreaktywnego, wynosi 0,68, a specyficzność – 0,6. Ponadto należy podkreślić, że nie wykazano też wpływu wyników cystometrii i badania ciśnieniowo-przepływowego na skuteczność leczenia.</p> <p>Wysoki odsetek fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników oraz brak korelacji z objawami klinicznymi przesądziły o niezalecaniu inwazyjnych badań urodynamicznych w diagnostyce pęcherza nadreaktywnego.</p>	
Nietrzymanie moczu		
NICE 2015	<p>W czasie oceny początkowej należy przydzielić chorego do jednej z kategorii UI, tj. SUI, MUI lub NNM/OAB. Na podstawie przydzielonej kategorii należy u chorego rozpocząć leczenie wstępne.</p> <p>Należy wykonać badanie ogólne moczu, PVR (u chorych z nawracającymi zakażeniami dróg moczowych lub objawami zaburzeń oddawania moczu) skierować do specjalistycznego postępowania (m.in. w przypadku krwiomoczu, krwiomoczu mikroskopowego u chorych ≥ 50 r.ż., nawracających lub występujących obecnie zakażeń związanych z krwiomoczem u chorych ≥ 40 r.ż., podejrzanego nowotworu), przeprowadzić ocenę jakości życia i objawów za pomocą adekwatnego kwestionariusza, zachęcić chorego do prowadzenia 3-dniowego dzienniczka mikcji.</p> <p>Test podpaskowy nie powinien być rutynowo stosowany w diagnostyce chorych na UI.</p>	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>Nie należy wykonywać cystometrii, ambulatoryjnego badania urodynamicznego lub badania wideourodynamicznego przed rozpoczęciem zachowawczego leczenia UI. Cystometrię należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego m.in. u chorych u których występują objawy OAB wskazujące na możliwość występowania DO. Ambulatoryjne badanie urodynamiczne lub badanie wideourodynamiczne można wykonać w przypadku niejednoznacznego wyniku standardowych badań urodynamicznych.</p> <p>Nie należy stosować testu patyczkowego, testu Bonney'a, Marshalla oraz Bridge Fluid w ocenie kobiet z UI.</p> <p>Nie należy rutynowo stosować cystoskopii jako wstępnej oceny kobiet jedynie z UI.</p> <p>Nie należy rutynowo stosować badań obrazowych (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, badanie rentgenowskie) w ocenie kobiet z UI. USG należy wykonywać jedynie w przypadku oceny PVR.</p>	
EAU 2014	W czasie standaryzowanej diagnostyki UI należy wykonać ocenę za pomocą odpowiedniego kwestionariusza	B, opinia eksperta
	Chory powinien wypełnić dzienniczek mikcji, aby umożliwić ocenę współistniejących zaburzeń gromadzenia i wydalania moczu	A
	Należy wykonać badanie moczu jako część oceny początkowej	A, opinia eksperta
	Należy wykonać badanie USG, aby zmierzyć PVR	A
	<p>Do badań urodynamicznych zalicza się badania nieinwazyjne (uroflowmetria) oraz inwazyjne (cystometria, monitoring ambulatoryjny, badanie wideourodynamiczne, pomiar profilu ciśnienia cewkowego, próba Valsalvy, ocena oporu cewkowego).</p> <p>Badania urodynamiczne są powszechnie stosowane jako uzupełnienie rozpoznania klinicznego, w celu podjęcia decyzji odnośnie leczenia oraz ustalenia rokowań. Jeśli rozpoznanie kliniczne jest skomplikowane ze względu na niejednoznaczny wywiad lub badanie, wówczas badanie urodynamiczne może stanowić jedyną dostępną podstawę do rozpoznania. Jest mało prawdopodobne, aby przeprowadzenie badania miało wpływ na efekt leczenia, jednak wyniki mogą wpłynąć na decyzje odnoszące się do wyboru metody leczenia. W związku z tym badania te przeprowadzane są często przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego.</p>	b/d
	Należy poinformować chorego, że wyniki badania urodynamicznego mogą być przydatne w czasie decyzji odnośnie wyboru leczenia, przy czym istnieje niewiele dowodów na możliwość przywydywania wyniku leczenia za pomocą tych badań.	C
	Badań urodynamicznych nie należy stosować rutynowo w przypadku leczenia zachowawczego.	B
	Badania urodynamiczne należy wykonać, jeśli ich wyniki mogą zmienić wybór leczenia chirurgicznego.	B
	Test podpaskowy należy przeprowadzić, jeśli konieczna jest ocena ilościowa UI.	C
Nie należy przeprowadzać rutynowo obrazowania górnych lub dolnych dróg moczowych jako części oceny UI.	A	
Nie należy włączać do rutynowej oceny UI pomiaru grubości ściany pęcherza (mięśni wypieracza).	C	
CUA 2012	<p><u>Postępowanie u kobiet chorych na UI</u></p> <p>Cystoskopia, badanie obrazowe górnych dróg moczowych oraz badanie urodynamiczne jest zalecane u chorych ze „skomplikowanym”</p>	C/3 (dla badania urodynamicznego)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>UI (nawrotowa postać UI lub UI z towarzyszącym m.in. bólem, krwimoczem, nawracającymi zakażeniami dróg moczowych, zastosowaniem radioterapii lub zabiegów operacyjnych w obrębie miednicy)</p>	
	<p>W przypadku diagnostyki pozostałych chorych na UI zalecane są: wywiad, badanie fizykalne (test kaszlowy w celu wykazania SUI), ogólne badanie moczu, posiew moczu, 3-dniowe dzienniczki mikcji, określenie oczekiwań dotyczących leczenia.</p>	<p>B (C dla testu kaszlowego, badania ogólnego moczu i dzienniczka mikcji)/2</p>
	<p>Ocena jakości życia i objawów na podstawie wyników kwestionariuszy, test podpaskowym, ocena funkcji nerek, uroflowmetria, ocena PVR, cystoskopia i badanie urodynamiczne mogą być wykonane w określonych sytuacjach klinicznych. Badanie urodynamiczne może także zostać wykonane w celu optymalizacji skuteczności kolejnych linii leczenia.</p>	<p>A (dla kwestionariusza oceny jakości życia i objawów ICIQ¹¹) b/d dla pozostałych zaleceń</p>
	<p>Badania urodynamiczne można wykonać w przypadku niejednoznacznego rozpoznania po wykonaniu wywiadu oraz badań fizykalnych lub po niepowodzeniu poprzedniej linii leczenia.</p>	<p>C/3</p>
	<p><u>Postępowanie u mężczyzn chorych na UI</u> Wstępna diagnostyka powinna obejmować: wywiad, badanie fizykalne (brzuch, odcinek krzyżowy, odbył, badanie neurologiczne), określenie oczekiwań dotyczących leczenia, badanie ogólne moczu i posiew moczu (jeśli wynik posiewu jest dodatni, należy wyleczyć zakażenie i powtórnie przeprowadzić ocenę), ocenę funkcji mięśnia dna miednicy, ocenę PVR, ocenę antygeny swoistego gruczołu krokowego oraz ocenę objawów na podstawie kwestionariuszy. U mężczyzn chorych na OAB zalecana jest ocena objawów, jakości życia, przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego. Ocena PVR jest metodą opcjonalną.</p>	<p>b/d (4 dla chorych na OAB)</p>
	<p>Badanie urodynamiczne, cystoureteroskopia i badanie obrazowe górnych dróg moczowych mogą być wykonane przed zastosowaniem kolejnych (>1) linii leczenia takich jak: zabiegi operacyjne, wszczepienie syntetycznej taśmy pod cewkę moczową, alfa-blokery, leki antymuskarynowe.</p>	<p>B/2-3 (dla badania urodynamicznego i cystoureteroskopii)</p>
<p>PTU 2010</p>	<p>Wstępna ocena u mężczyzn i kobiet ma za zadanie wyodrębnić chorych ze „skomplikowanym” UI, którzy będą kierowani do specjalistycznego postępowania (np. leczenie chirurgiczne), z grupy pozostałych chorych z „nieskomplikowanym” UI, wymagających</p>	<p>b/d</p>

¹¹ ang. *International Consultation on Incontinence Questionnaire* – kwestionariusz służący do oceny nietrzymania moczu

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	Poziom rekomendacji/ siła dowodów
	<p>tylko oceny ogólnej.</p> <p>Do grupy chorych ze „skomplikowanym” UI należą np. chorzy z bólem, krwimoczem, nawracającymi zakażeniami, całkowitym UI. Chorzy kierowani do leczenia specjalistycznego będą prawdopodobnie wymagali dodatkowych badań (cytologia, uretrocystoskopia i obrazowanie dróg moczowych) celem wykluczenia innych przyczyn wywołujących zaburzenia. Jeżeli wyniki tych badań okażą się prawidłowe, zarówno postępowanie wstępne, jak i specjalistyczne jest odpowiednie w leczeniu UI. Jeśli objawy sugerują, że utrzymuje się nadaktywność wypieracza lub niewydolność zwieracza, zalecane są badania urodynamiczne celem ustalenia rozpoznania opartego na wnioskach patofizjologicznych (rozpoznanie urodynamiczne).</p> <p>Mężczyźni z „nieskomplikowanym” UI zidentyfikowanym w postępowaniu wstępnym mogą być rozpoznani, m.in. jako chorzy z objawami OAB, tj. parcia naglące (z NNM lub bez tego objawu), częstomocz i mikcje nocne kwalifikujących się do postępowania wstępnego.</p> <p>Do podstawowych metod diagnostycznych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena ogólna; ⊗ ocena objawów i ich nasilenia (włączając kartę częstotliwość/objętość i kwestionariusze); ⊗ ocena jakości życia i chęci leczenia; ⊗ badanie fizykalne: jamy brzusznej, odbytu, neurologiczne; ⊗ badanie moczu ± posiew moczu (jeżeli występuje zakażenie, należy je wyleczyć i dokonać ponownej oceny); ⊗ ocena czynności mięśni dna miednicy; ⊗ PVR. <p>Kobiety z nieskomplikowanym UI kwalifikują się do przeprowadzenia następujących badań w ramach oceny ogólnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ocena objawów ze strony dolnych dróg moczowych¹² (w tym zastosowanie karty częstotliwość/objętość i kwestionariusza); ⊗ ocena jakości życia i chęci leczenia; ⊗ badanie fizykalne: badanie brzucha, miednicy i krocza; ⊗ test kaszlowy w celu wykazania SUI – jeśli dotyczy; ⊗ badanie ogólne moczu ± posiew moczu (w przypadku zakażenia poddać leczeniu i ponownemu badaniu – jeśli dotyczy); ⊗ ocena poziomu estrogenu i leczenie – jeśli dotyczy; ⊗ ocena siły dobrowolnego skurczu mięśni dna miednicy; ⊗ PVR. 	

Wytyczne EAU 2014
Poziom rekomendacji:

¹² LUTS, ang. *lower urinary tract symptoms*

A – opierające się na wynikach wysokiej jakości badań klinicznych zgodnych tematycznie z zagadnieniem, w tym na co najmniej jednym badaniu z randomizacją; B – opierające się na wynikach prawidłowo przeprowadzonych badań, ale bez udziału badań z randomizacją; C – opracowane pomimo braku odnoszących się bezpośrednio do zagadnienia badań dobrej jakości

Wytyczne AUA/SUFU 2014, AUA/SUFU 2012

Poziomy rekomendacji: reguła kliniczna – twierdzenie dotyczące jednego z komponentów opieki klinicznej, z którym powszechnie zgadzają się urolodzy lub inni klinicyści oraz dla którego istnieją lub nie dowody w literaturze medycznej; opcja – niedyrektywne twierdzenie, które daje lekarzom i chorym prawo do podjęcia indywidualnej decyzji dotyczącej sposobu postępowania, ponieważ w oparciu o dostępne dowody stosunek korzyści do ryzyka wydaje się być równy lub niepewny; opinia ekspertów – opinia uzyskana przez panel ekspertów na drodze konsensusu, oparta na wiedzy i doświadczeniu ekspertów oraz ocenie niepotwierdzonej dowodami

Siła dowodu: C – dowody niskiej jakości i małej wiarygodności

Wytyczne CUA 2012

Poziomy rekomendacji: A – opierające się na wynikach wysokiej jakości badań klinicznych zgodnych tematycznie z zagadnieniem, w tym na co najmniej jednym badaniu z randomizacją, rekomendacja oparta na dowodach o sile 1 (zalecane); poprawnie B – opierające się na wynikach prawidłowo przeprowadzonych badań, ale bez udziału badań z randomizacją, rekomendacja oparta na dowodach o sile 2,3 (zalecane); C – opracowane pomimo braku odnoszących się bezpośrednio do zagadnienia badań dobrej jakości, rekomendacja oparta na dowodach o sile 4 lub dowodach przedstawionych w większości dostępnych źródeł (opcja)

Siła dowodu: 2 – jedno poprawnie zaprojektowane badanie z grupą kontrolną, bez randomizacji lub przynajmniej jedno poprawnie zaprojektowane badanie quasi-eksperymentalne innego rodzaju; 3 – poprawnie zaprojektowane badania nieeksperymentalne (opisy przypadków, badania korelacji, badania porównawcze); 4 – raport lub opinia panelu ekspertów bądź doświadczenie kliniczne lekarza o uznanym autorytecie

3.5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania solifenacyny

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹³ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania solifenacyny w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono 1 dokument.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Solifenacyna	Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTMiT	2009 [41]

Poszukiwano również rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje. Łącznie odnaleziono 7 rekomendacji.

Lek	Organizacja	Rok wydania
Solifenacyna	HAS ¹⁴	2013 i 2009 [49, 50]
	PBAC ¹⁵	2009 [53]
	CEDAC ¹⁶	2009 i 2007 [44, 45]
	PBAC	2007 [52]
	SMC ¹⁷	2005 [57]

W 6 dokumentach przedstawiono pozytywne rekomendacje dla finansowania solifenacyny w leczeniu objawów OAB, natomiast w 2 dokumentach rekomendacje negatywne. W rekomendacjach HAS z 2013 i 2009 roku rekomendowano finansowanie solifenacyny u chorych na OAB. W rekomendacji PBAC z 2010 zarekomendowane refundację solifenacyny u chorych z DO (najczęstszą przyczyną OAB) w przypadku nietolerancji leczenia oksybutyniną (ta sama organizacja w 2007 roku wydała negatywną rekomendację u chorych z objawowym OAB, po niepowodzeniu leczenia oksybutyniną lub w przypadku nietolerancji tej terapii). W pozytywnej rekomendacji CEDAC z 2009 roku również ograniczono populację do chorych, u których odpowiedź na oksybutyninę

¹³ W tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

¹⁴ fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych

¹⁵ ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* – australijska agencja oceny technologii medycznych

¹⁶ ang. *Canadian Expert Drug Advisory Committee* – kanadyjska instytucja zajmująca się oceną technologii medycznych

¹⁷ ang. *Scottish Medicines Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

o natychmiastowym uwalnianiu była niewystarczająca, lub terapia ta nie była tolerowana (organizacja ta w 2007 wydała negatywną rekomendację dla chorych z OAB z objawami takimi jak nietrzymanie moczu z parcia naglącego, parcia naglące czy częstomocz). W 2005 roku SMC wydała pozytywną rekomendację dla solifenacyny u chorych z objawowym NNM i/lub podwyższoną częstością oddawania moczu i nagłącą potrzebą oddawania moczu, mogącymi wystąpić u chorych na OAB.

W 2009 Rada Konsultacyjna AOTMiT wydała pozytywne stanowisko w sprawie finansowania solifenacyny ze środków publicznych w leczeniu OAB, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem utworzenia wspólnej grupy terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tymi wskazaniu, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.

Powodem wydania negatywnych rekomendacji przez CEDAC i PBAC były m.in. brak dopasowania przedłożonej analizy do populacji docelowej, niewystarczające dowody na istotną klinicznie różnicę skuteczności solifenacyny w porównaniu z oksybutyniną i tolterodyną oraz niepewność co do efektywności kosztowej.

Należy podkreślić, że w żadnej z wydanych rekomendacji, także polskiej (AOTMiT), przeprowadzenie badania urodynamicznego nie było warunkiem finansowania leczenia solifenacyną.

Szczegółowy opis zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla solifenacyny w leczeniu chorych na OAB

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Rekomendacje polskie			
AOTMiT 2009	Solifenacyna	Pozytywna	<p>Stanowisko: Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bursztynianu solifenacyny (Vesicare®) w leczeniu OAB, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem utworzenia wspólnej grupy terapeutycznej obejmującej leki stosowane w tym wskazaniu, z limitem na poziomie najtańszego leku w tej grupie.</p> <p>Uzasadnienie: Solifenacyna jest lekiem o podobnej lub nieco lepszej efektywności klinicznej w porównaniu do innych preparatów stosowanych w OAB. Po zapoznaniu się z danymi, które pojawiły się od czasu rozpatrywania wniosku o finansowanie daryfenacyny, Rada Konsultacyjna uznała, że ze względu na wagę problemu celowe byłoby utworzenie grupy terapeutycznej, do której weszłyby leki stosowane w terapii OAB, w tym także solifenacyna, z limitem ceny na poziomie najtańszego preparatu w tej grupie.</p>
Rekomendacje zagraniczne			
HAS 2013, HAS 2009	Solifenacyna	Pozytywna	<p>Rekomendacja: Komisja Przejrzystości rekomenduje włączenie solifenacyny na listę leków finansowanych ze środków publicznych oraz na listę leków zaakceptowanych do stosowania w szpitalach i innych instytucjach publicznych w dawce 5 lub 10 mg u dorosłych chorych na OAB.</p> <p>Uzasadnienie: Wyznaczono ponadto poziom refundacji dla tego leku na 35%. Wskaźnik skuteczności leczenia w stosunku do bezpieczeństwa określony został jako średni.</p>
PBAC 2010		Pozytywna	<p>Rekomendacja: zaleca się finansowanie solifenacyny u chorych z DO (najczęstszą przyczyną OAB) w przypadku nietolerancji leczenia oksybutyniną.</p> <p>Uzasadnienie: solifenacyna stanowi dodatkową opcję leczenia u chorych nietolerujących leczenia oksybutyniną. Skuteczność oraz bezpieczeństwo leczenia solifenacyną jest nie gorsza od leczenia oksybutyniną.</p>
CEDAC 2009		Pozytywna	<p>Rekomendacja: zaleca się finansowanie solifenacyny u dorosłych chorych na OAB i objawami NNM, podwyższoną częstością oddawania moczu, nagłą potrzebą oddawania moczu przy niewystarczającej skuteczności lub nietolerancji leczenia doustną oksybutyniną o natychmiastowym uwalnianiu, w sposób analogiczny sposobu do finansowania tolterodyny.</p> <p>Uzasadnienie: Dowody na istotną klinicznie różnicę skuteczności solifenacyny w porównaniu z oksybutyniną i tolterodyną są ograniczone. Cena leku została jednak obniżona, co wpłynęło na wydanie pozytywnej rekomendacji.</p>
CEDAC 2007		Negatywna	<p>Rekomendacja: nie zaleca się finansowania solifenacyny u dorosłych chorych na OAB z objawami takimi jak nietrzymanie moczu z parcia naglącego, parcia naglące, częstomocz.</p> <p>Uzasadnienie: Dowody na istotną klinicznie różnicę skuteczności solifenacyny w porównaniu z oksybutyniną i tolterodyną są niewystarczające. OAB występuje zwykle u osób starszych, którzy są bardziej narażeni na zdarzenia niepożądane</p>

Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
			wywoływane działaniem antycholinergicznym.
PBAC 2007		Negatywna	Rekomendacja: nie zaleca się finansowania leku u chorych z objawowym OAB, po niepowodzeniu leczenia oksybutyniną lub w przypadku nietolerancji tej terapii. Powód: brak pewnych korzyści klinicznych oraz niepewność co do efektywności kosztowej we wskazanej populacji. Przedłożone przez podmiot odpowiedzialny analizy nie były dostosowane do populacji docelowej.
SMC 2005		Pozytywna	Rekomendacja: solifenacyna jest rekomendowana do stosowania w ramach NHS ¹⁸ Szkocji u chorych z objawowym NNM i/lub podwyższoną częstością oddawania moczu i nagłą potrzebą oddawania moczu mogących wystąpić u chorych na OAB. Uzasadnienie: Solifenacyna jest skuteczna w łagodzeniu objawów związanych z OAB, w tym częstości oddawania moczu, parć nagłych oraz nietrzymania moczu. W czasie stosowania solifenacyny mogą występować zdarzenia niepożądane typowe dla leków antymuskarynowych. Wskazano ponadto, że istnieją tańsze leki z grupy leków antymuskarynowych, które preferowane są do stosowania w pierwszej linii leczenia.

¹⁸ ang. *National Health Service* – brytyjski system służby zdrowia

3.5.3. Opinie eksperckie dotyczące oceny zasadności wykonywania badania urodynamicznego u chorych na OAB

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis odnalezionych opinii eksperckich dotyczących oceny zasadności wykonywania badania urodynamicznego u chorych na OAB.

W wyniku przeszukiwania stron internetowych odnaleziono 4 listy wystosowane przez polskich ekspertów do MZ lub Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti” oraz 1 artykuł prasowy zamieszczony w czasopiśmie Puls Medycyny.

Tytuł dokumentu	Rok wydania
Debata w ramach platformy „Dialog dla zdrowia” pt. „Pęcherz nadreaktywny — diagnostyczny absurd”, Puls Medycyny	2015 [5]
List Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii prof. dr hab. n. med. Marka Sosnowskiego do Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti”	2014 [17]
List Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii i położnictwa prof. zw. dr hab. med. Stanisława Radowickiego do Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti”	2014 [16]
List Prezesa Polskiego Towarzystwa Urologicznego Prof. dr hab. med. Zbigniewa Wołskiego do Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti”	2014 [19]
List otwarty Zespołu Ekspertów do Ministra Zdrowia	2012 [18]

W odnalezionych listach oraz artykule prasowym przedstawiającym treść debaty prowadzonej w ramach platformy „Dialog dla zdrowia” eksperci zgodnie podkreślili bezcelowość wykonywania badania urodynamicznego zarówno w celu rozpoznania OAB, jak i rozpoczęcia terapii podstawowej (m.in. lekami antymuskarynowymi).

Badanie urodynamiczne jest bolesne i niekomfortowe, wymaga ono wprowadzenia cewnika do pęcherza. Zgodnie z opinią prof. Ewy Barcz badanie urodynamiczne nie jest czułe w 100%. Trwa ono 20-40 minut, zaś niekontrolowane skurcze wypieracza pojawiają się do kilku razy dziennie i z dużym prawdopodobieństwem mogą one nie wystąpić w czasie wykonywania badania. Ponadto jakość badania urodynamicznego zależy nie tylko od techniki jego wykonania, ale i od umiejętności jego interpretacji. Obecnie brak jest

jakiegokolwiek nadzoru nad wykonywaniem badań, brak jest certyfikatów potwierdzających posiadanie umiejętności do wykonywania badań i odbycie odpowiedniego przeszkolenia.

Zgodnie z opinią ekspertów dzienniczek mikcji lub test trzech pytań są wystarczającymi badaniami przesiewowymi, pozwalającymi ustalić jaki rodzaj UI występuje u chorego. Według prof. Włodzimierza Baranowskiego dzienniczek mikcji jest w 95% równoważnikiem badania urodynamicznego i pozwala ustalić rozpoznanie z ponad 90% dokładnością. W porównaniu do badania urodynamicznego, dzienniczek mikcji jest badaniem nieuciążliwym, nieinwazyjnym i co ważne jego wykorzystanie w diagnostyce nie zwiększa kosztów ponoszonych przez płatnika.

Wymóg przeprowadzenia badania urodynamicznego dotyczy jedynie 5-10% chorych „skomplikowanych”, u których występują powikłania oraz chorych na OAB, opornych na wdrożone leczenie zachowawcze i farmakologiczne i wymagających kwalifikacji do następnego etapu leczenia – zabiegowego.

Zgodnie z opinią Tomasza Michałka ze Stowarzyszenia UroConti w żadnym z krajów w Azji, Europie oraz w Ameryce badanie urodynamiczne nie jest warunkiem wypisania refundowanego leku u chorych na OAB. Według prof. Włodzimierza Baranowskiego, prof. Andrzeja Borkowskiego, prof. Piotra Radziszewskiego i prof. Tomasza Rechbergera wymóg wykonania badania urodynamicznego jest sprzeczny z obowiązującą wiedzą medyczną.

Zgodnie z opiniami ekspertów badanie urodynamiczne jest kosztowne (koszt jednego badania wynosi nawet 1000 zł, koszt roczny wynosi około 5 mln) i niepotrzebne. Zastrzeżenia ekspertów odnośnie wymogu wykonania badania urodynamicznego wynikają również z małej dostępności placówek wykonujących tego typu badanie.

Posumowanie opinii eksperckich zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Opis opinii eksperckich dotyczących oceny zasadności wykonywania badania urodynamicznego u chorych z OAB

Ekspert (rok wydania opinii)	Opinia
<p>Debata w ramach platformy „Dialog dla zdrowia” pt. „Pęcherz nadreaktywny — diagnostyczny absurd” (2015)</p>	<p>Prof. Zbigniew Wolski „Do rozpoznania OAB nie jest w ogóle konieczne badanie urodynamiczne, podobnie jak do rozpoczęcia leczenia lekami podstawowymi, czyli antymuskarynowymi. Choć taki wymóg stawia Narodowy Fundusz Zdrowia. Zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Urologicznego wydał opinię, w której wyraźnie podkreśla, że wystarczy dzienniczek mikcji lub test trzech pytań, które jednoznacznie pozwalają rozpoznać zespół pęcherza nadreaktywnego.”</p>
	<p>Prof. Włodzimierz Baranowski „Mamy dowody naukowe na to, że test trzech pytań pozwala ustalić rodzaj nietrzymania moczu, przyczyny zaburzeń mikcji u 90-95 proc. chorych. Wykazuje on, czy jest to OAB, wysiłkowa lub mieszana postać nietrzymania moczu, czy może inna, związana np. z uszkodzeniami neurologicznymi. Test trzech pytań jest wystarczającym badaniem przesiewowym.” „Aby potwierdzić, że pacjent ma prawo do częściowej refundacji leków, warto zastosować dzienniczek mikcji, który — można powiedzieć — jest w 95 proc. równoważnikiem badania urodynamicznego. Tę nieuciążliwą, kompletnie nieinwazyjną obserwację przeprowadza sam pacjent przez trzy dni. Na podstawie dzienniczka potrafimy postawić diagnozę z ponad 90-procentową dokładnością. To jest naprawdę precyzyjne narzędzie, a do tego darmowe.” (...) u 90-95 proc. pacjentów można rozpoznać OAB na podstawie narzędzi mniej inwazyjnych, a więc zaledwie 5-10 proc. wymaga badania urodynamicznego. Dotyczy to również tych pacjentek, u których można rozpatrywać operację np. z powodu zaburzeń statyki dna miednicy. Tak więc w sytuacjach powikłanych, skomplikowanych badanie urodynamiczne powinno być wykonywane. Kilkanaście lat temu, na forum Międzynarodowego Towarzystwa Kontynencji padł postulat, żeby to badanie było wykonywane w każdym przypadku. Ale ewolucja wiedzy spowodowała, że zawężono to do kilkunastu przypadków. W Polsce uznaliśmy tę wiedzę sprzed kilkunastu lat za schemat postępowania i pokutuje on do dziś, mimo że żadne dane nie wskazują na korzyści z tego badania.”</p>
	<p>Prof. Ewa Barcz „Warto podkreślić, że badanie urodynamiczne nie jest w 100 proc. czułe i specyficzne. Trwa 20-40 minut, natomiast niekontrolowane skurcze wypieracza pojawiają się raz dziennie, czasem pięć, ale nie ma gwarancji, że to się zdarzy podczas diagnostyki. I dochodzimy do absurdu sytuacji, w której pacjent ma ewidentne objawy nadreaktywności pęcherza moczowego, cierpi od lat, ale nie jesteśmy w stanie wykazać tego w trakcie badania urodynamicznego! W związku z tym nie mamy podstaw, żeby wystawić recepty refundowane.” „To trudna sytuacja dla lekarza, który ma głębokie przekonanie, że badanie urodynamiczne nie jest niezbędne, mimo to musi na nie narazić pacjentkę, żeby miała szansę na odpowiednie leczenie.”</p>
	<p>Dr Wojciech Matuszewicz „Słuchając państwa wypowiedzi na temat badania urodynamicznego, bardzo przykrego i obciążającego, do tego kosztownego, zaczynam się zastanawiać, czy w ogóle jest ono potrzebne w koszyku świadczeń gwarantowanych. Z wypowiedzi wynika, że nonsensem jest uzależnienie refundacji leków od tego badania.”</p>

Ekspert (rok wydania opinii)	Opinia
	<p>Prof. Marek Sosnowski „(...) Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji w ogóle nie zaleca badania urodynamicznego jako warunku wstępnego, dziennik mikcji w zupełności wystarcza.”</p> <p>Tomasz Michalek, Stowarzyszenie UroConti „Stowarzyszenie UroConti nie znalazło żadnego kraju na świecie, w którym badanie urodynamiczne byłoby warunkiem wypisania refundowanego leku w przypadku pęcherza nadreaktywnego. A pytaliśmy naszych partnerów z krajów azjatyckich, europejskich i amerykańskich.”</p> <p>Lek. Krzysztof Łanda „(...) wróć do sprawy, która mnie najbardziej boli, tzn. bezsensownego wykonywania badania urodynamicznego przed podaniem leków pierwszej linii. (...) zamiast wydawać rocznie 5 mln zł na to badanie, można w bardzo łatwy sposób kontrolować wydatki na refundację leków pierwszej linii i drugiej zresztą też. W nowej ustawie refundacyjnej mamy pełny zakres instrumentów dzielenia ryzyka i można je wykorzystać jako pojedyncze mechanizmy bądź jako mechanizmy złożone. A więc bardzo dobrze można kontrolować wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia. Te 5 mln zł spokojnie można przeznaczyć na refundację leków 1. i 2. linii, zwiększając w związku z tym dostęp pacjentów do leczenia. Nie marnowalibyśmy pieniędzy, pacjenci nie mieliby bolesnego, stresującego i zupełnie niepotrzebnego badania, a lekarze nie musieliby wykonywać rzeczy, do których nie mają przekonania.”</p>
<p>Konsultant Krajowy w dziedzinie urologii prof. dr hab. n. med. Marek Sosnowski (2014)</p>	<p>„Rozpoznanie zespołu pęcherza nadreaktywnego u pacjentki/ta ze względu na jego złożoną etiologię i konieczność wykluczenia innych schorzeń układu moczowego o podobnych dolegliwościach opiera się na następujących elementach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zebranie dokładnego wywiadu lekarskiego (...); ⊗ wykonanie badań podstawowych laboratoryjnych (...); ⊗ badaniu przedmiotowym; urologicznym u mężczyzn (DRE), ginekologicznym u kobiet; ⊗ USG pęcherza moczowego i ocenie zalegania po mikcji; ⊗ ocenie dzienniczka mikcji. <p>Na tym etapie diagnostycznym nie ma potrzeby wykonywania badania urodynamicznego dla rozpoznania zespołu OAB.”</p> <p>„Na podstawie przeprowadzonego w/w postępowania diagnostycznego możemy postawić rozpoznanie zespołu pęcherza nadreaktywnego (...), bez konieczności przeprowadzania badania urodynamicznego (zalecenia PTU, EAU, ICS, NICE). W przypadku podejrzenia nadreaktywności wypieracza pęcherza, wtedy konieczne jest dla różnicowania tych dwóch jednostek chorobowych wykonanie badania urodynamicznego.”</p> <p>„W przypadkach opornego zespołu OAB na wdrożone leczenie zachowawcze i farmakologiczne, należy wykonać wtedy badanie urodynamiczne i zakwalifikować do następnego etapu leczenia ale już zabiegowego.”</p>
<p>Konsultant Krajowy w dziedzinie ginekologii i położnictwa prof. zw. dr hab. med. Stanisław Radowski (2014)</p>	<p>„Problem farmakoterapii zespołu pęcherza nadreaktywnego bez wątplenia jest zagadnieniem ważnym, bowiem cierpi z jego powodu znacząca grupa kobiet. Zasady leczenia tego zespołu ulegają ewolucji w miarę poznawania przyczyn jego występowania. Dotyczy to zarówno procesu diagnostycznego jak i farmakoterapii. W chwili obecnej w większości krajów UE, wykonanie badania urodynamicznego nie jest konieczne do rozpoznania zespołu pęcherza nadreaktywnego. Podzielam ten pogląd i uważam, że również w Polsce należy zmienić postępowanie diagnostyczne w omawianym zespole chorobowym.”</p>

Ekspert (rok wydania opinii)	Opinia
<p>Prezes Polskiego Towarzystwa Urologicznego prof. dr hab. med. Zbigniew Wolski (2014)</p>	<p>„W związku z pismem z dnia 29.07.2014 r. dotyczącego konieczności wykonywania badania urodynamicznego jako warunku otrzymania refundacji leków antycholinergicznym stosowanych w leczeniu chorych z pęcherzem nadreaktywnym uprzejmie informuję, że Polskie Towarzystwo Urologiczne nigdy nie sugerowało takiego postępowania.”</p> <p>„Badanie urodynamiczne będąc procedurą inwazyjną wiąże się z koniecznością wprowadzenia cewnika do pęcherza. Jest ono natomiast całkowicie niezbędne do rozpoznania nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego. Jednakże nie każda nadczynność pęcherza ujawnia się w badaniu urodynamicznym jak nadczynność mięśnia wypieracza. Do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego wystarczające jest zebranie dokładnego wywiadu oraz udokumentowanie zaburzeń dzienniczkiem mikcji, który można traktować jako pewnego rodzaju ocenę urodynamiczną pęcherza.”</p> <p>„W 2012 roku Zespół Ekspertów w dziedzinie urologii i ginekologii wystosował list do Pana Ministra Zdrowia z podobną opinią. Również podczas posiedzenia 25.06.2014 r. Senackiej Komisji Zdrowia oraz w trakcie debaty Ekspertów w redakcji Rzeczypospolitej 20.06.2014 r. jednocześnie stwierdzono, iż do rozpoznania i leczenia chorych nie jest obowiązkowym wykonanie badania urodynamicznego.”</p>
<p>prof. dr hab. med. Włodzimierz Baranowski prof. dr hab. med. Andrzej Borkowski prof. dr hab. med. Piotr Radziszewski prof. dr hab. med. Tomasz Rechberger (2012)</p>	<p>„(...) nasze zdumienie i dezaprobatę budzi zapis uprawniający do nabycia refundowanych leków na OAB jedynie pacjentów, którzy poddali się badaniu urodynamicznemu. Naszym zdaniem powyższy wymóg stoi w sprzeczności z obowiązującą wiedzą medyczną. Objawowe rozpoznanie w oparciu o wywiad i podstawowe badanie przedmiotowe, jest wystarczające do podjęcia decyzji o wdrożeniu postępowania podstawowego.”</p> <p>„W postępowaniu podstawowym nie zaleca się wykonywania badania urodynamicznego ze względu na inwazyjny charakter tej procedury. Przeprowadzenie wywiadu oraz wykonanie rekomendowanych badań pozwala z dużym prawdopodobieństwem na ustalenie, z jakiego rodzaju nietrzymaniem moczu mamy do czynienia. Precyzyjny wywiad chorobowy pozwala często na postawienie właściwej diagnozy bez potrzeby wykonywania szeregu kosztownych badań dodatkowych i opóźnienia wdrożenia właściwego leczenia.”</p> <p>„Nasze zastrzeżenia odnośnie wymogu wykonania badania urodynamicznego wynikają również z małej dostępności placówek wykonujących tego typu badanie. (...) znaczna część placówek w Polsce nie posiada jeszcze pracowni badań urodynamicznych.”</p> <p>„Innym problemem jest jakość badań urodynamicznych. W chwili obecnej brak jest jakiegokolwiek nadzoru nad wykonywaniem badań, brak jest certyfikatów potwierdzających posiadanie umiejętności do wykonywania badań i odbycie odpowiedniego przeszkolenia. Przy czym, ważne są zarówno techniczne wykonanie badania, jak i umiejętności jego interpretacji.”</p> <p>„Co więcej, jednostka chorobowa – zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym zaproponowana przez resort zdrowia nie figuruje w międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10, która została opracowana przez Światową Organizację Zdrowia i od 15 lat obowiązuje w Polsce.”</p> <p>„Podsumowując, w pełni popieramy decyzję Ministerstwa Zdrowia o wpisaniu zespołu pęcherza nadreaktywnego na listę chorób przewlekłych i objęcie refundacją preparatów stosowanych w leczeniu tej uciążliwej choroby. Apelujemy jednak o rezygnację z wymogu wykonania badania urodynamicznego. Zamiast zwiększać koszty diagnostyki (pełne badanie urodynamiczne to suma dochodząca do 1000 zł – w pełni refundowana przez NFZ) proponujemy zwiększyć liczbę dostępnych leków refundowanych.”</p>

4. Interwencja – solifenacyna u chorych na OAB niepotwierdzony badaniem urodynamicznym

Problemem decyzyjnym w niniejszej analizie jest ocena zasadności stosowania badania urodynamicznego przed podaniem solifenacyny, w związku z czym poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę tego leku.

Produkt leczniczy Vesicare® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej 29 marca 2005 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Astellas Pharma Sp. z o.o. Produkt leczniczy Vesicare® dostępny jest w postaci tabletek powlekanych w dawkach 5 i 10 mg.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Vesicare®

Kod ATC¹⁹	G04B D08: Leki działające rozkurczowo na drogi moczowe
Działanie leku	Solifenacyna jest kompetycyjnym, wybiórczym antagonistą receptora cholinergicznego. Pęcherz moczowy jest unerwiony przez przywspółczulne włókna nerwowe cholinergiczne. Acetylocholina powoduje skurcz mięśni gładkich wypieracza działając poprzez receptory muskarynowe, z których największą rolę odgrywa podtyp M3. Wyniki badań farmakologicznych prowadzonych w warunkach in vitro i in vivo wskazują, że solifenacyna jest kompetycyjnym inhibitorem podtypu M3 receptora muskarynowego. Stwierdzono ponadto, że solifenacyna jest wybiórczym antagonistą receptorów muskarynowych, ponieważ wykazuje małe powinowactwo w stosunku do innych badanych receptorów i kanałów jonowych lub nie wykazuje go wcale.
Zarejestrowane wskazanie	Leczenie objawowe naglącego nietrzymania moczu i(lub) częstomoczu oraz parcia naglącego, które mogą występować u pacjentów z zespołem pęcherza nadreaktywnego.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	Zalecana dawka wynosi 5 mg bursztynianu solifenacyny raz na dobę. W razie potrzeby dawkę tę można zwiększyć do 10 mg bursztynianu solifenacyny raz na dobę. Tabletki Vesicare® należy przyjmować doustnie połykając w całości i popijając płynem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Solifenacyna jest refundowana w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) we wskazaniu: zespół pęcherza nadreaktywnego potwierdzony badaniem urodynamicznym.

¹⁹ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

5. Opcje terapeutyczne i ich finansowanie

Jak wspomniano w rozdziale powyżej, obecnie solifenacyna jest refundowana jedynie w przypadku potwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym. Badanie urodynamiczne finansowane jest w ramach świadczeń ambulatoryjnych (załącznik nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. [40]).

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności finansowania solifenacyny jedynie u chorych na OAB potwierdzony badaniem urodynamicznym. Zasadnym jest zatem przedstawienie porównania skuteczności i bezpieczeństwa opcji stanowiących obecną praktykę kliniczną z opcją alternatywną (wymienione w tabeli poniżej). Należy jednak mieć na uwadze, że celem analizy nie jest ocena skuteczności solifenacyny u chorych z potwierdzoną nadczynnością mięśnia wypieracza (DO (+)). W tej grupie chorych solifenacyna jest bowiem obecnie refundowana. Celem analizy jest ocena skuteczności SOL w grupach chorych, w których obecnie nie ma leczenia finansowanego ze środków płatnika publicznego

Tabela 5.
Opcje stosowane w ramach obecnej praktyki klinicznej oraz opcja alternatywna

Obecna praktyka kliniczna (opcje)	Opcja alternatywna
Solifenacyna u chorych na OAB z rozpoznaniem na podstawie testu urodynamicznego	Stosowanie solifenacyny u chorych z OAB niepotwierdzonym badaniem urodynamicznym
Brak podjętego leczenia w przypadku niepotwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym (chorzy DO (-))	
Brak podjętego leczenia w przypadku niepoddania się badaniu urodynamicznemu	

6. Przegląd systematyczny

W ramach analizy wykonano 4 etapy przeglądu systematycznego. W poniższej tabeli przedstawiono cele poszczególnych etapów.

Tabela 6.
Cel poszczególnych etapów przeglądu systematycznego

Etap	Cel
Etap I	Ocena przydatności i bezpieczeństwa badania urodynamicznego w rozpoznaniu OAB, w tym także ocena odczuć chorego odnoszących się do tego testu Komentarz: Ze względu na fakt, że nie odnaleziono wystarczających danych do oceny profilu bezpieczeństwa badania urodynamicznego u chorych na OAB w I etapie, wykonano dodatkowy przegląd (etap II)
Etap II	Ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego niezależnie od rozpoznania

Etap III	Ocena skuteczność i bezpieczeństwo SOL w porównaniu z brakiem leczenia u chorych na OAB, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego (rozpoznanie wyłącznie na podstawie objawów)
Etap IV	Ocena skuteczność i bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia u chorych w podziale na chorych z potwierdzoną badaniem urodynamicznym nadczynnością mięśnia wypieracza oraz bez nadczynności mięśnia wypieracza

6.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo aby, odnaleźć inne raporty oceny technologii medycznej oraz przeglądy systematyczne (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia). Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrze badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa solifenacyny przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, FDA oraz URPLW MiPB oraz ADRReports²⁰.

Przeszukano także odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

6.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (██████). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego

²⁰ zgodnie z uwagami MZ zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA

analityka (■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w podrozdziałach 0, 6.4.2, 6.5.2 i 6.6.2.

6.3. I etap przeglądu – ocena przydatności badania urodynamicznego w diagnostyce OAB

6.3.1. Strategia wyszukiwania

W I etapie przeglądu zastosowano strategię wyszukiwania, która została wykorzystana także w etapie III i IV, przyjmując jednak odmienne kryteria włączenia i wykluczenia opisane w podrozdziałach 0, 6.4.2 i 6.5.2). Strategia zawierała terminy odnoszące się do populacji docelowej (zespół pęcherza nadreaktywnego), ocenianego testu diagnostycznego (badanie urodynamiczne) oraz solifenacyny. W celu odnalezienia i włączenia do strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH²¹ i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti (ang. *title* – tytuł), ot (ang. *original title* – tytuł oryginalny), ab (ang. *abstract* – abstrakt), kw (ang. *key word* – słowo kluczowe). W pozostałych bazach wyszukiwanie zostało przeprowadzone we wszystkich polach.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem słów kluczowych odnoszących się do badania urodynamicznego i populacji docelowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych i pierwotnych oceniających przydatność badania urodynamicznego jako testu diagnostycznego mającego na celu wykrycie OAB, a także bezpieczeństwo jego przeprowadzania oraz odczucia chorego z nim związane.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

²¹ ang. *Medical Subject Headings* – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce

6.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka), które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań i opracowań wtórnych – etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego Komentarz: włączano także badania, w których spośród wszystkich osób poddanych badaniu urodynamicznemu jedynie u części rozpoznano objawy OAB (w celu obliczenia m.in. swoistości testu diagnostycznego)	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. SUI
Interwencja	Badanie urodynamiczne (lub jego poszczególne etapy)	Inna niż wymienione
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia, wartość predykcyjna ujemna i profil bezpieczeństwa metody diagnostycznej a także jakość życia oraz subiektywne odczucia chorych	Inne niż wymienione
Metodyka	<u>Badania pierwotne</u> , w których udział wzięło co najmniej 500 chorych; <u>opracowania wtórne</u> (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej); publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim Komentarz: Wstępny przegląd wykazał, że istnieje wiele badań spełniających wymienione kryteria, w związku z czym wyszukiwanie postanowiono ograniczyć jedynie do badań najbardziej licznych, a zarazem najbardziej wiarygodnych. W przypadku oceny odczuć chorego odnoszących się do badania urodynamicznego włączano badania bez względu na liczebność grup	Opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

6.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 588 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której odnaleziono w sumie 18 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji.

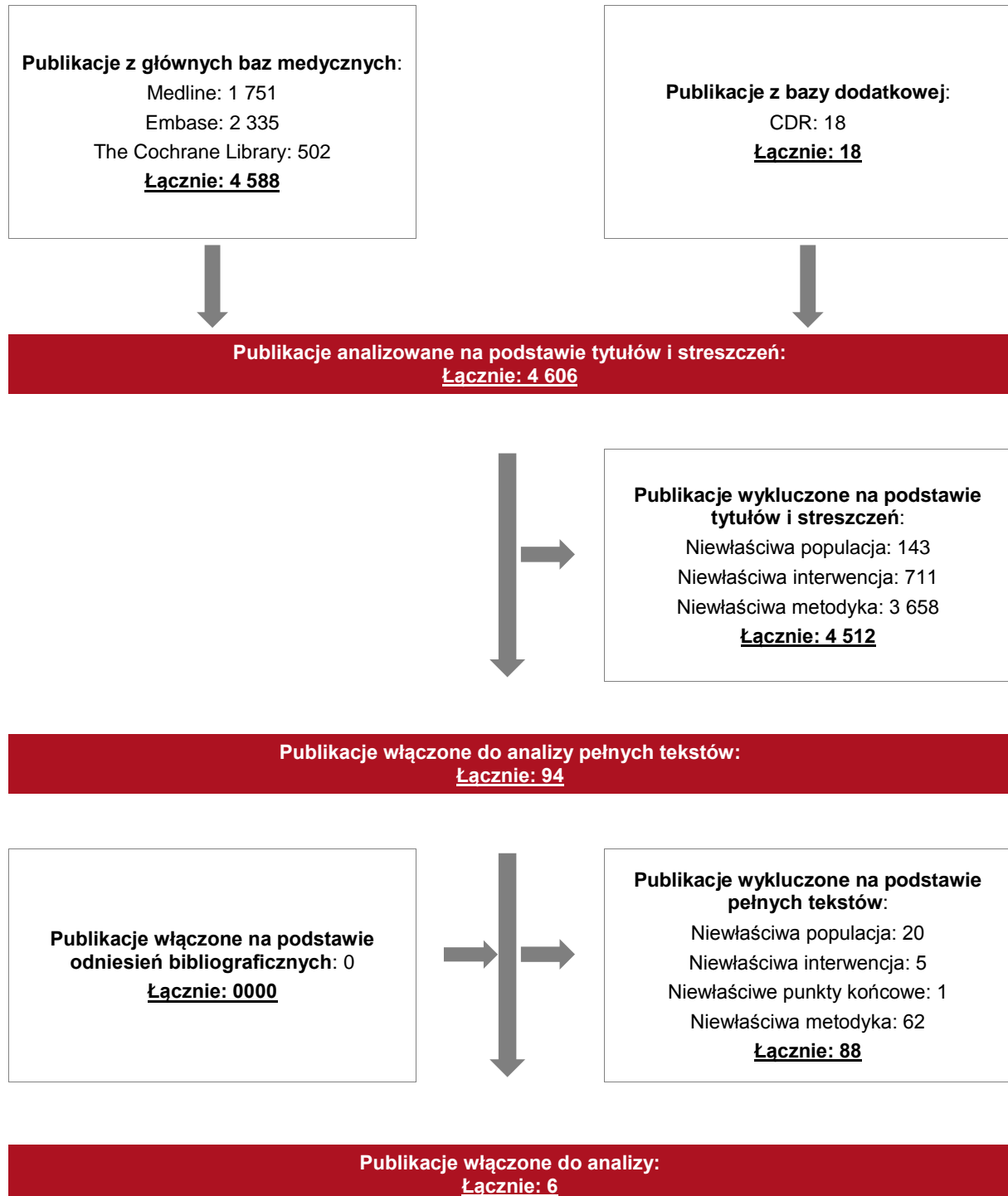
Nie odnaleziono opracowań wtórnych oceniających badanie urodynamiczne w populacji docelowej. Odnaleziono natomiast 6 badań pierwotnych, na podstawie których oceniono m.in. czułość i swoistość badania urodynamicznego, a także odczucia chorego związane z przebiegiem tego badania, tj.:

- ⊕ *Giarenis 2013* [60];
- ⊕ *Jeong 2013* [62];
- ⊕ *Al-Zahrani 2012* [58];
- ⊕ *Hashim 2006* [61];
- ⊕ *Oh 2006* [63];
- ⊕ *Digesu 2003* [59].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w bazach głównych i bazie CRD wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA²² [27] (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

²² ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



6.4. II etap przeglądu – ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego

6.4.1. Strategia wyszukiwania

Ze względu na fakt, że w I etapie nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa badania urodynamicznego u chorych na OAB²³, wykonano dodatkowy przegląd systematyczny, w którym nie zastosowano ograniczenia do populacji. Uznano bowiem, że dla analizy powikłań występujących przy stosowaniu tej procedury nie ma dużego znaczenia schorzenie, z powodu którego chorzy zostają skierowani na badanie. Z tego powodu w strategii wyszukiwania nie umieszczono terminów odnoszących się do populacji, a jedynie do badania urodynamicznego. Ponadto zastosowano słowa odnoszące się do punktów końcowych stanowiących przedmiot zainteresowania (ocena bezpieczeństwa). W celu odnalezienia i włączenia do strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych MeSH i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, we wszystkich bazach ograniczono wyszukiwanie do tytułów publikacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych i pierwotnych oceniających profil bezpieczeństwa badania urodynamicznego, niezależnie od wskazania, z powodu którego chorzy byli kierowani na to badanie.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4.

6.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

²³ sprawdzono także badania odnalezione w I etapie przeglądu lecz odrzucone za zbyt małą liczebność chorych

Tabela 8.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośle osoby kierowane na badanie urodynamiczne, niezależnie od wskazania	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci
Interwencja	Badanie urodynamiczne (lub jego poszczególne etapy)	Inna niż wymienione.
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Inne niż wymienione
Metodyka	Badania pierwotne, w których udział wzięło co najmniej 200 chorych; opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej), opublikowane nie wcześniej niż z 2000 r. ²⁴ , w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

6.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 588 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

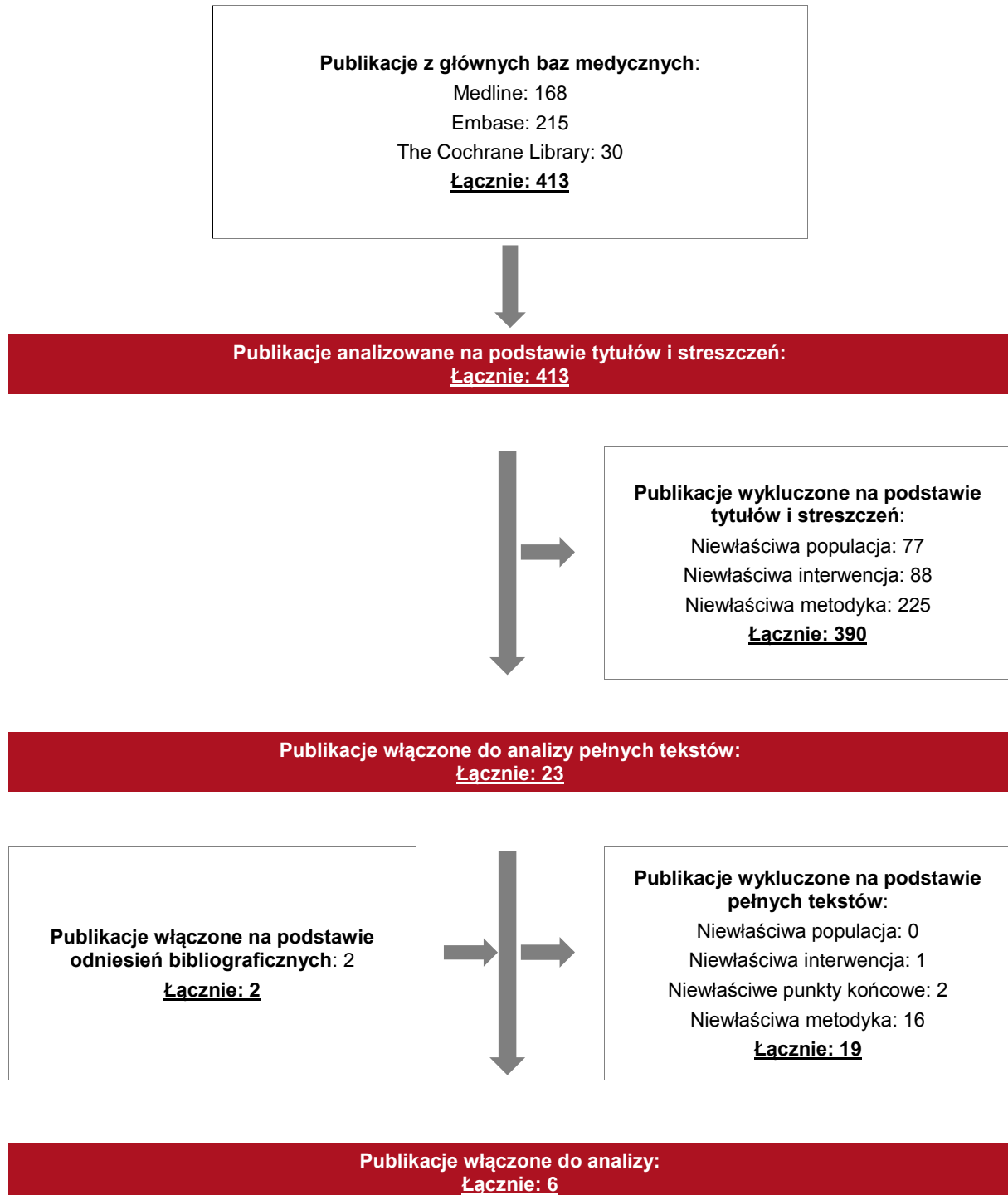
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji:

- ⊕ Tsai 2013 [67];
- ⊕ Yenilmez 2009 [68];
- ⊕ Choe 2007 [64];
- ⊕ Tong 2005 [66];
- ⊕ Ku 2004 [65];
- ⊕ Yip 2004 [69].

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w bazach głównych wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [27] (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

²⁴ z racji zmieniających się standardów tego typu procedur diagnostycznych uznano, że zasadne jest uwzględnienie publikacji nie starszych niż z 2000 roku.

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



6.5. III etap przeglądu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w leczeniu OAB

6.5.1. Strategia wyszukiwania

Trzeci etap przeglądu przeprowadzono, aby odnaleźć opracowania wtórne bądź pierwotne porównujące bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny z brakiem leczenia.

Zastosowano tę samą strategię jak w I etapie, przy czym zastosowano inne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w podrozdziale 6.4.2). Wykorzystane słowa kluczowe odnosiły się do solifenacyny, badania urodynamicznego oraz populacji docelowej, jednak zastosowanie operatora OR pozwalało odnaleźć badania porównujące solifenacynę z brakiem leczenia. Szczegółowy opis strategii przedstawiono w rozdziale 6.3.1.

Na stronach EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i handlową interwencji badanej.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej i handlowej interwencji badanej, w celu zapewnienia jego czułości.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 10.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 10.5.

6.5.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap III

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego niepotwierdzonego badaniem urodynamicznym (chorzy DO (-) lub chorzy, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego)	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. SUI
Interwencja	Solifenacyna w dawce zgodnej z zalecaną w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Vesicare®</i> (5 lub 10 mg raz na dobę w podaniu doustnym)	Inna niż wymienione
Komparator	Brak leczenia (PLC, placebo)	Inny niż wymienione
Punkty końcowe	Punkty końcowe związane z objawami OAB (np. liczba mikcji, epizody parcia naglącego), profil bezpieczeństwa oraz jakość życia Komentarz: jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, jak i mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa	Inne niż wymienione
Metodyka	<u>Badania pierwotne, opracowania wtórne</u> (przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez niej); publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski
Bazy dodatkowe – uzupełniająca ocena bezpieczeństwa		
Populacja	Jak w bazach głównych	
Interwencja	Jak w bazach głównych	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione
	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim	Publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

6.5.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 588 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano.

- ⊕ bazę CRD, w której odnaleziono w sumie 21 publikacji
- ⊕ stronę internetową FDA, w której odnaleziono 48 publikacji;

- ⊕ stronę internetową EMA, w której odnaleziono 100 publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, w której odnaleziono 1 publikację;
- ⊕ stronę internetową URPLWMIpB, w której nie odnaleziono żadnej publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 31 publikacji.

Włączono następujące opracowania wtórne porównujące solifenacynę z placebo u chorych, u których nie wykonano badania urodynamicznego: *Cornu 2013* [77], *Allahdin 2012* [71], *Buser 2012* [73], *Luo 2012* [82], *Meek 2011* [88], *Mongiu 2011* [89], *Oefelein 2011* [92], *Hartman 2009* [80], *McDonagh 2009* [87], *Chapple 2008* [75], *Novara 2008* [91], *Colli 2007* [76], *Abrams 2006* [70], *Maniscalco 2006* [85], *Nabi 2006* [90], *Bhosle 2005* [72], *Chapple 2005* [74], *McDonagh 2005* [86] oraz *Guay 2004* [79].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* wskazano także 3 odnalezione przeglądy dla porównania innego niż solifenacyna vs placebo, tj.:

- ⊕ *Maman 2014* [84] (solifenacyna vs mirabegron);
- ⊕ *Madhuvrata 2012* [83] (solifenacyna vs tolterodyna);
- ⊕ *Rai 2012* [94] (solifenacyna vs solifenacyna wraz z ćwiczeniami).

Dodatkowo, zgodnie z uwagami MZ zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA, uwzględniono przegląd systematyczny *Reynolds 2015* [95], który został opublikowany po dacie zamknięcia baz (tj. po 24.02.2015 r.). W przeglądzie tym wykonano metaanalizy wyników wszystkich zidentyfikowanych grup z badań dla solifenacyny (oraz innych leków antymuskarynowych) oraz wszystkich grup kontrolnych, w których stosowano PLC. Zgodnie z wynikami przeglądu, w grupach leczonych PLC istotnie statystycznie zmniejszyła się liczba mikcji na dobę oraz epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego. Wniosek ten jest odmienny od wniosków z pozostałych przeglądów, w których analizowano porównanie SOL vs PLC (np. *Leo 2012*, *Buser 2012*), a także badań randomizowanych włączonych do analizy. Z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że wynik ten jest niemiarodajny, gdyż metaanalizowano wyniki dla grup stosujących PLC z badań, w których oceniano nie tylko SOL, ale także inne leki antymuskarynowe. Co więcej, autorzy przeglądu nie podali informacji, dla jakich dawek solifenacyny wykonano metaanalizę wyników (uwzględnione mogły być również dawki inne niż 5 lub 10 mg). W związku z powyższymi niepewnościami,

postanowiono jedynie wskazać opisywany przegląd, ale nie uwzględniać jego wyników dla SOL w porównaniu z PLC²⁵.

Ze względu na fakt, że solifenacyna jest lekiem o znanej skuteczności oraz o znanym profilu bezpieczeństwa, analiza w tym etapie została wykonana na podstawie najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (ocena punktów końcowych analizowanych w ramach opracowań wtórnych dla porównania solifenacyna vs placebo). Nie odnaleziono dodatkowych badań oceniających solifenacynę w porównaniu z placebo spełniających kryteria włączenia, innych niż te, uwzględnione w opracowaniach wtórnych.

Na podstawie badań pierwotnych wykonano natomiast ocenę jakości życia, ponieważ nie została ona oceniona w ramach włączonych opracowań wtórnych. Włączono trzy randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized controlled trial*) porównujące solifenacynę z placebo (u chorych, u których nie wykonano badania urodynamicznego), u których oceniano jakość życia, tj.:

- ⊕ badanie *VIBRANT* (publikacja *Crosby 2011* [78]);
- ⊕ badanie *VENUS* (publikacja *Serefs 2010* [96]);
- ⊕ badanie *Yamaguchi 2007* [98].

Do opisu metodyki badań *VIBRANT* i *VENUS* wykorzystano 2 dodatkowe publikacje, odpowiednio *Vardy 2009* [97] i *Karram 2009* [81].

Nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej solifenacyny w porównaniu z placebo u chorych, u których nie wykonano badania urodynamicznego. Jednak zgodnie z uwagami MZ zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA, uwzględniono badanie jednoramienne *Parks 2015* [93]. Publikacja ta nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia, jednak uwzględniono ją w ramach uzupełniającej oceny efektywności praktycznej solifenacyny. Opis badania oraz wyniki znajdują się w Załączniku do niniejszej analizy.

²⁵ w przeglądzie systematycznym *Reynolds 2015*, który został przedstawiony dodatkowo, zgodnie z uwagami MZ zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA, analizowano także badania dla porównań innych niż SOL vs PLC, tj. badania *Chapple 2007* i *Choo 2009* (SOL vs TOL), *But 2012* (SOL vs darifenacyna), *Fukuda 2013* (SOL vs propiweryna)

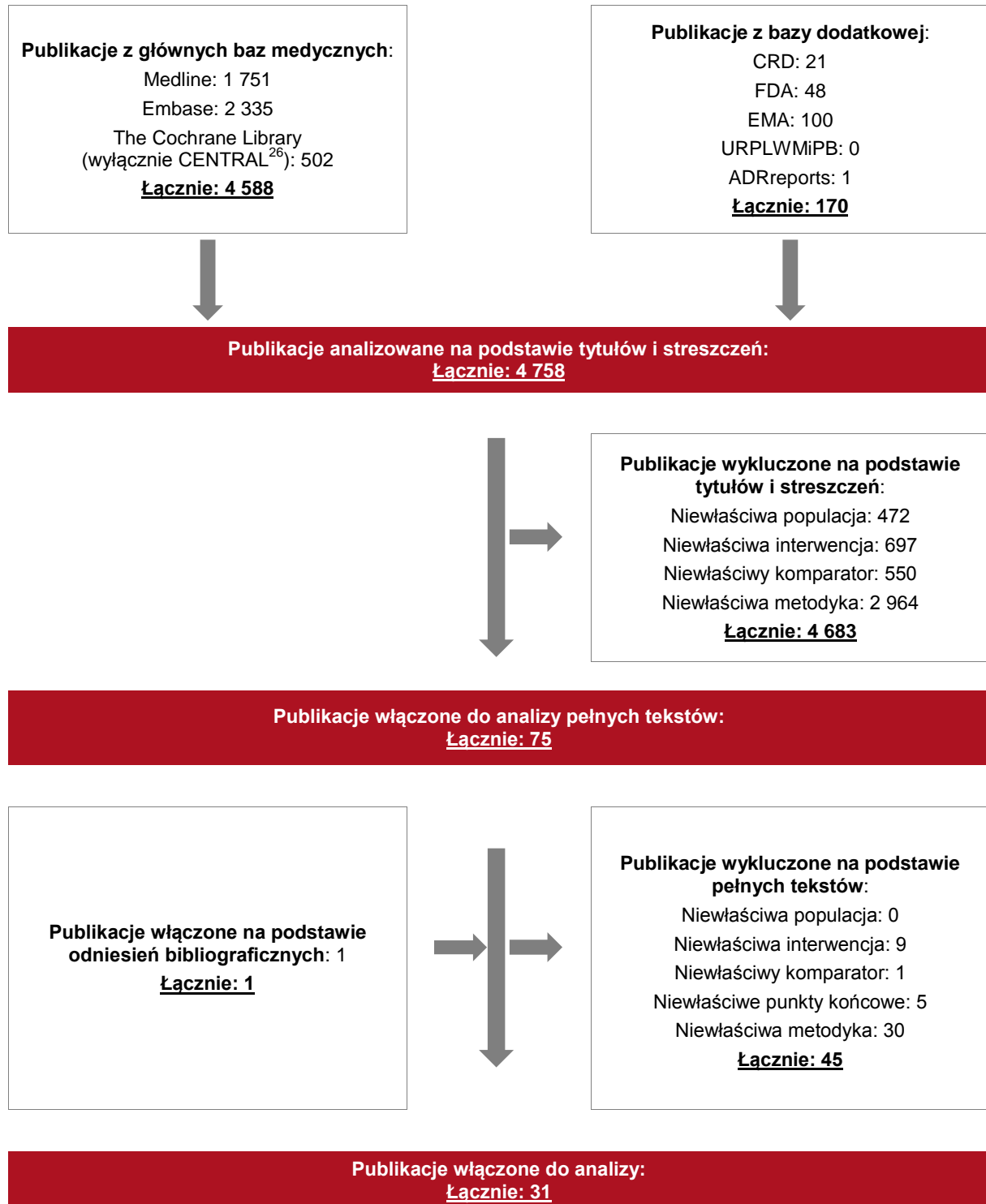
W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA, EMA, ADRReports i URPLWMIPB odnaleziono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierające dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa solifenacyny, tj.:

- ⊕ *ChPL Vesicare*® [99];
- ⊕ *FDA 2015* [101];
- ⊕ dane ADRreports [100].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono 2 badania spełniające kryteria włączenia do analizy: badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych oraz badanie o nieznanym statusie rekrutacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i bazie CRD wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA [27] (Rysunek 3). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III



²⁶ ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

6.6. IV etap przeglądu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

6.6.1. Strategia wyszukiwania

W IV etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie III (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 6.6.2). Szczegółowy opis strategii przedstawiono w rozdziale 6.3.1

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny w populacji chorych na OAB bez stwierdzonej obecności DO (OAB DO (-)) w badaniu urodynamicznym w porównaniu z brakiem leczenia.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo solifenacyny u chorych na OAB DO (-).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych zaprezentowano w załączniku 10.4.

6.6.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej zostały włączane badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 10.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap IV

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy z objawami zespołu pęcherza nadreaktywnego ⊗ ze stwierdzonym brakiem DO w badaniu urodynamicznym	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. SUI
Interwencja	Solifenacyna w dawce zgodnej z zalecaną w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego Vesicare®</i> (5 lub 10 mg raz na dobę w podaniu doustnym)	Inna niż wymienione
Komparator	Brak leczenia	Inna niż wymienione
Punkty końcowe	Podczas selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz pełnych tekstów badań pierwotnych nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, oprócz tych wskazanych poniżej. Komentarz: jeśli w badaniach oceniano zarówno istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa punkty końcowe, jak i mniej istotne punkty końcowe (np. farmakokinetyka i farmakodynamika) w analizie uwzględniano jedynie te istotne dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa. Uwzględniano jedynie wyniki dla możliwie najdłuższych zidentyfikowanych okresów obserwacji.	Inne niż wymienione
Metodyka	<u>Badania pierwotne</u> : badania eksperymentalne i obserwacyjne, <u>opracowania wtórne</u> , publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim Komentarz: jeśli w ramach przeglądu zidentyfikowano badania o różnym okresie obserwacji, uwzględniono jedynie te, które przeprowadzono w najdłuższym okresie obserwacji.	Opisy przypadków, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski

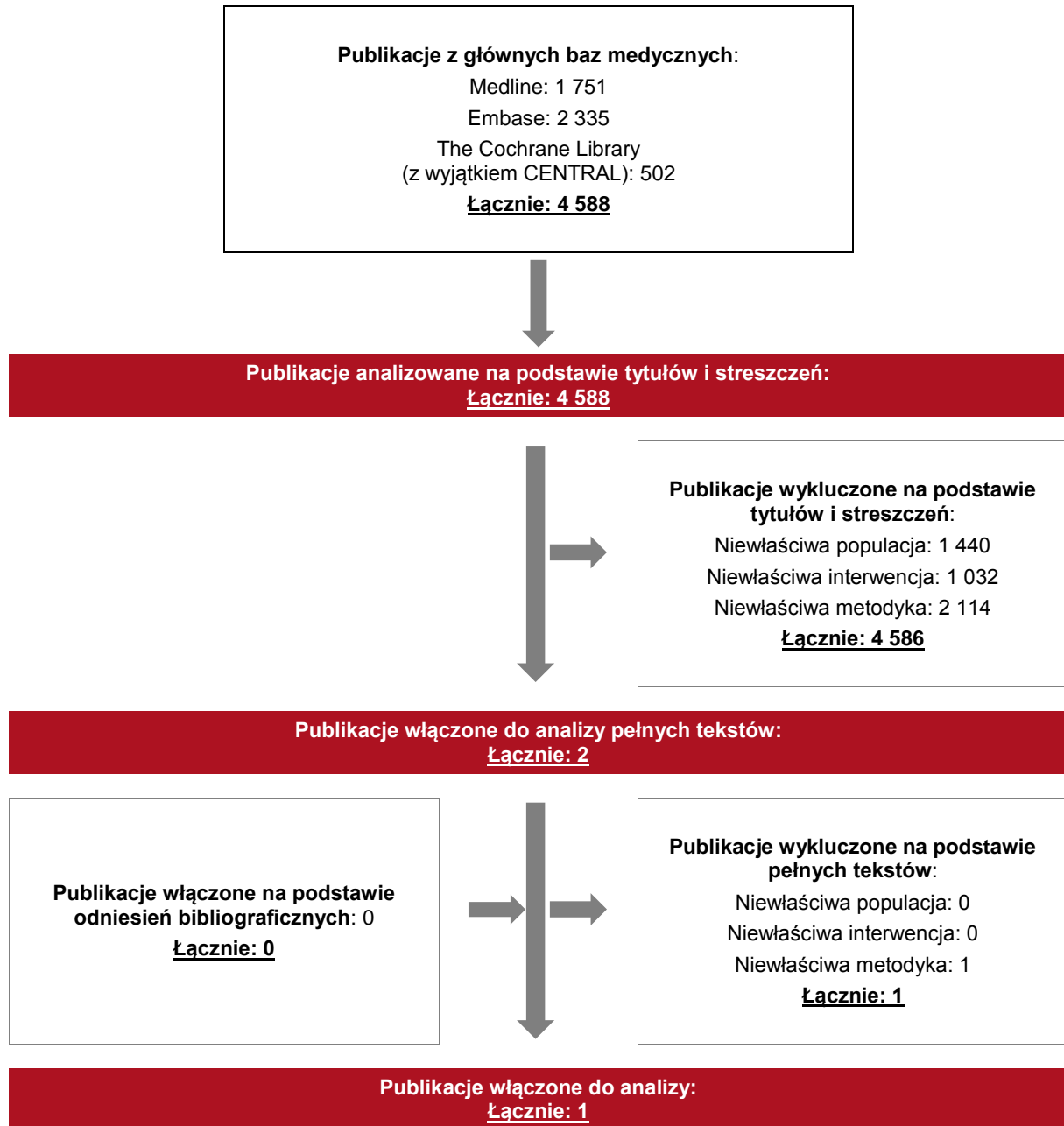
6.6.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 4 588 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedno badanie spełniające kryteria włączenia – tj. badanie *Tanaka 2010* [102] oceniające skuteczność solifenacyny u chorych na OAB w zależności od obecności DO w porównaniu z wartościami początkowymi (można zatem uznać, że jest to porównanie SOL z brakiem leczenia).

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 4). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 10.8.

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap IV



6.7. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [4]. W załączniku 10.9 (Tabela 60) przedstawiono opis kryteriów.

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [164], a badania jednoramienne w skali NICE [28]. Mimo że badanie *Tanaka 2010* nie może zostać uznane za standardowe badanie jednoramienne (wszyscy chorzy stosowali solifenacynę, jednak celem była ocena leczenia u chorych na OAB w zależności od obecności DO w porównaniu z wartościami początkowymi), publikacja ta również została oceniona w skali NICE. Badania, które służyły do oceny trafności testu diagnostycznego oceniono w skali QUADAS (ang. *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* – skala oceny wiarygodności badań diagnostycznych) [38]. W załączniku 10.9 przedstawiono wzory skali (Tabela 61, Tabela 62 i Tabela 63).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE²⁷ [9] (Tabela 64).

6.7.1. Charakterystyka włączonych badań

6.7.1.1. I etap

Do I etapu przeglądu włączono pięć badań o charakterze obserwacyjnym: przekrojowych lub retrospektywnych: badania *Giarenis 2013*, *Jeong 2013*, *Al-Zahrani 2012*, *Hashim 2006* i *Digesu 2003*, mających na celu porównanie wyniku badań urodynamicznych względem odczuwanych przez chorych objawów. Ponadto włączono jedno badanie, *Oh 2006*, którego celem była ocena odczuć chorego związanych z przebyciem badania urodynamicznego. Wszystkie były prowadzone w jednym ośrodku. W badaniach *Giarenis 2013*, *Jeong 2013* i *Digesu 2003* udział brały wyłącznie kobiety, w badaniu *Al-Zahrani 2012* mężczyźni, a w badaniach *Hashim 2006* i *Oh 2006* i chorzy obu płci. Liczebność grup we włączonych do analizy badaniach była wysoka, od 513 w badaniu *Jeong 2013* do 4500 w badaniu *Digesu 2003*. Jedynie w badaniu *Oh 2006* liczba chorych była znacznie mniejsza (40 osób), jednak

²⁷ ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń

jest to jedyne badanie, w którym udział brali chorzy z OAB, oceniające ich subiektywne odczucia odnoszące się do badania urodynamicznego.

We wszystkich badaniach osoby biorące udział poddawane były badaniom urodynamicznym (przede wszystkim uroflowmetrii i cystometrii). Procedura wykonywania badań różniła się nieznacznie pomiędzy badaniami (m.in. pozycją, w jakiej prowadzone było wypełnianie pęcherza, wykorzystywanymi próbami prowokacyjnymi oraz stosowanymi cewnikami).

W badaniach *Hashim 2006* i *Digesu 2003* udział brali zarówno chorzy na OAB, jak i chorzy z innymi objawami ze strony układu moczowego (co umożliwia obliczenie oprócz czułości, także swoistości i wartości predykcyjnych testu). Do pozostałych badań włączane były wyłącznie osoby z objawami OAB.

Badania *Giarenis 2013*, *Jeong 2013*, *Al-Zahrani 2012*, *Hashim 2006* i *Digesu 2003* zostały zaklasyfikowane do kategorii D III-2 wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do diagnostyki. Za test referencyjny uznano w tym przypadku diagnozę OAB na podstawie objawów. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali QUADAS na 13 z 13 możliwych punktów.

Badanie *Oh 2006* zaklasyfikowano natomiast do kategorii IVC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. W skali NICE badanie to oceniono na 7 (badanie jednośrodkowe) spośród 8 możliwych do uzyskania punktów.

Charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – I etap

		<i>Giarenis 2013</i>	<i>Jeong 2013</i>	<i>Al-Zahrani 2012</i>	<i>Hashim 2006</i>	<i>Oh 2006</i>	<i>Digesu 2003</i>
Metodyka	Rodzaj badania	Przekrojowe, jednoośrodkowe	Retrospektywne, jednoośrodkowe	Retrospektywne, jednoośrodkowe	Przekrojowe, jednoośrodkowe	Prospektywne	Przekrojowe, jednoośrodkowe
	Opis utraty chorych z badania	Nie utracono żadnego chorego	Nie utracono żadnej chorej	Nie utracono żadnego chorego	Nie utracono żadnego chorego	Nie utracono żadnego chorego	Nie utracono żadnej chorej
	Skala QUADAS:	13/13	13/13	13/13	13/13	n/d	13/13
	Skala NICE:	n/d	n/d	n/d	n/d	7/8	n/d
	Klasyfikacja AOTMiT	D III-2	D III-2	D III-2	D III-2	IVC	D III-2
	Sponsor	b/d	Seoul National University Bundang Hospital Research Fund	brak	b/d	b/d	b/d
	Liczba ośrodków	1 (Wielka Brytania)	1 (Korea)	1 (b/d)	1 (Wielka Brytania)	1 (Korea Południowa)	1 (Wielka Brytania)
	Okres obserwacji	n/d	n/d	n/d	n/d	28 dni	n/d
	Analiza statystyczna	Poziom istotności $p < 0,05$ (porównanie pomiędzy chorymi z DO i bez DO)	poziom istotności $p < 0,05$ (porównanie pomiędzy chorymi z DO i bez DO)	poziom istotności $p < 0,05$	poziom istotności $p < 0,05$ (porównanie pomiędzy chorymi z poszczególnymi objawami)	poziom istotności $p < 0,05$	n/d
	Podejście do testowania hipotezy	Wykazanie różnic pomiędzy chorymi z DO i bez DO	wykazanie różnic pomiędzy chorymi z DO i bez DO	korelacja pomiędzy objawami OAB i wynikami badania urodynamicznego	wykazanie różnic pomiędzy chorymi z poszczególnymi objawami	wykazanie różnic w cechach demograficznych pomiędzy chorymi z poszczególnymi odczuciami dotyczącymi badania urodynamicznego	n/d

		<i>Giarenis 2013</i>	<i>Jeong 2013</i>	<i>Al-Zahrani 2012</i>	<i>Hashim 2006</i>	<i>Oh 2006</i>	<i>Digesu 2003</i>
Populacja	Kryteria włączenia	Kobiety; objawy OAB	Kobiety; 30-80 r.ż.; objawy OAB	Mężczyźni; objawy OAB	Kobiety i mężczyźni; ≥18 r.ż.; co najmniej 1 objaw OAB w okresie od lutego 2002 r. do lutego 2004 r.	Kobiety i mężczyźni; ≥20 r.ż.; zdolność wypełnienia kwestionariusza; badanie urodynamiczne pierwszy raz w życiu. Komentarz: mimo że objawy OAB nie stanowiły kryterium włączenia, w badaniu uczestniczyli chorzy jedynie z takimi objawami.	Kobiety; LUTS
	Kryteria wykluczenia	Brak umiejętności przeczytania kwestionariusza w języku angielskim; <18 r.ż.; demencja lub zaburzenia pamięci; zaburzenia neurologiczne, np. udar mózgu, stwardnienie rozsiane, uszkodzenie rdzenia kręgowego, choroba Parkinsona; przyjmowanie leków antymuskarynowych w okresie 7 dni poprzedzających przyjęcie do kliniki; zakażenie dróg moczowych w dniu przyjęcia do kliniki	Zaburzenia neurogenne wpływające na mikcje; przebyte zabiegi chirurgiczne dolnych dróg moczowych; deformacje anatomiczne dolnych dróg oddechowych (np. wypadanie narządów miednicy ≥3. stopnia); stan zdrowia mogący wpływać na odczucia (np. cukrzyca); przeważająco wysiłkowe MUI	b/d	Wyłącznie częste mikcje lub epizody nocnego oddawania moczu	Trwające zakażenie; obecnie stosowany cewnik; niezdolność do współpracy; brak możliwości wyrażenia pisemnej zgody na udział w badaniu; zwiększone ryzyko zakażenia, np. z powodu rekonstrukcji zastawki sercowej lub protezy biodrowej	Zaburzenia neurologiczne

		<i>Giarenis 2013</i>	<i>Jeong 2013</i>	<i>Al-Zahrani 2012</i>	<i>Hashim 2006</i>	<i>Oh 2006</i>	<i>Digesu 2003</i>
Charakterystyka	Liczba chorych	N=556	N=513	N=668	N=1457	N=40	N=4500
	Kobiety, n (%)	556 (100,0)	513 (100,0)	0 (0,0)	b/d	33 (82,5)	4500 (100,0)
	Wiek, średnia (zakres)	52,1 (SD ²⁸ : 14,8)	58,9 (SD: 11,7)	67 (30; 90)	b/d	47,4 (23; 72)	55,4 (22; 73)
	OAB, n (%)	556 (100,0)	513 (100,0)	668 (100,0)	1076 (73,9)	40 (100,0)	843 (18,7)
	Częste mikcje, n (%)	b/d	b/d	612 (91,6)	b/d	b/d	b/d
	Mikcje w ciągu dnia, średnia (SD) [liczba/doba]	DO: mediana 8 (zakres: 5; 17) brak DO: mediana 8 (zakres: 4; 14)	11,0 (3,0)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Nocne oddawanie moczu, n (%)	b/d	b/d	537 (80,4)	b/d	b/d	b/d
	Epizody nocnego oddawania moczu, średnia (SD) [liczba/doba]	DO: mediana 1 (zakres: 0; 3) brak DO: mediana 1 (zakres: 0; 6)	2,6 (1,5)	b/d	b/d	b/d	b/d
	Epizody parcia naglącego, średnia (SD) [liczba/doba]	DO: mediana 4,67 (zakres: 0; 13) brak DO: mediana 1,33 (zakres: 0; 14)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
Objętość wydalonego	DO: mediana 370 (zakres: 90; 650)	332,3 (115,5)	b/d	b/d	b/d	b/d	

²⁸ ang. *standard deviation* – odchylenie standardowe

		<i>Giarenis 2013</i>	<i>Jeong 2013</i>	<i>Al-Zahrani 2012</i>	<i>Hashim 2006</i>	<i>Oh 2006</i>	<i>Digesu 2003</i>
	moczu w czasie mikcji, średnia (SD) [ml]	brak DO: mediana 500 (zakres: 100; 1100)					
Interwencja		Wielokanałowe badania urodynamiczne. Cystometria z wypełnieniem pęcherza w pozycji leżącej na plecach. Pozycję ciała zmieniano na stojącą i wykonywano próby prowokacyjne (kaszel, słuchanie płynącej wody, mycie rak w zimnej wodzie).	Uroflowmetria oraz dwie kolejne cystometrie z wypełnieniem pęcherza solą fizjologiczną w temperaturze pokojowej przy wykorzystaniu cewnika dwuświatłowego. Jednocześnie mierzono ciśnienie w jamie brzusznej cewnikiem wprowadzonym do odbytnicy. Wykonywano próby prowokacyjne (opukiwanie okolicy nadłonowej, kaszel, próba Valsalvy, słuchanie płynącej wody, zmiana pozycji ciała z leżącej na stojącą).	Badania urodynamiczne z wykorzystaniem wody (uroflowmetria wolna, cystometria konwencjonalna w pozycji półsiedzącej, test przepływowo-ciśnieniowy, badanie SUL). Do pomiaru ciśnienia w pęcherzu stosowano cewnik dwuświatłowy wprowadzany do cewki moczowej. Jednocześnie mierzono ciśnienie w jamie brzusznej cewnikiem wprowadzonym do odbytnicy. Aktywność elektromiograficzna okolic odbytu rejestrowano w czasie fazy wypełniania pęcherza oraz pomiaru ciśnienia przepływu moczu.	Cystometria z wypełnieniem pęcherza solą fizjologiczną w temperaturze pokojowej, w pozycji stojącej (mężczyźni) lub siedzącej (kobiety), z wykorzystaniem dwu- lub jednoświatłowego cewnika oraz jodowych środków kontrastowych w czasie badań wideourodynamicznych	Badanie urodynamiczne w trybie ambulatoryjnym. Do pomiaru ciśnienia w pęcherzu stosowano cewnik wprowadzany do cewki moczowej. Wykonywano próby prowokacyjne (mycie rąk).	Wideocysto-uretrografia z komfortowo wypełnionym pęcherzem. Po uroflowmetrii wypełniano pęcherz kontrastem w temperaturze pokojowej i mierzono ciśnienie w pęcherzu oraz jamie brzusznej cewnikiem wprowadzonym do odbytnicy. Wypełnianie prowadzono w pozycji leżącej. Następnie chorą ustawiano w pozycji pionowej i wykonywano próby prowokacyjne (kaszel raz, 3 lub 5 razy, słuchanie płynącej wody, mycie rak w zimnej wodzie). Pacjentki były także proszone o zatrzymanie w trakcie mikcji. Wykonywano obrazowanie radiologiczne pęcherza.

6.7.1.2. II etap

Do analizy bezpieczeństwa badania urodynamicznego (II etap przeglądu) włączono 6 badań prospektywnych, obserwacyjnych, o liczebności co najmniej 200 osób: *Tsai 2013*, *Yenilmez 2009*, *Choe 2007*, *Tong 2005*, *Ku 2004*, oraz *Yip 2004*.

Okres obserwacji w tych badaniach wynosił maksymalnie 7 dni. Z wyjątkiem badań *Yenilmez 2009* i *Ku 2004*, w których udział brali chorzy obu płci, do wszystkich pozostałych badań włączano wyłącznie kobiety.

Choć nie zawsze autorzy podali wprost taką informację, należy domniemywać, że chorzy byli kierowani na badanie urodynamiczne z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych. W badaniu *Yenilmez 2009* 46,1% chorych miało dodatkowo cukrzycę. We wszystkich badaniach obecność zakażenia dróg moczowych była kryterium wykluczenia. Procedura badania urodynamicznego mogła się nieznacznie różnić w poszczególnych badaniach, jednak przeważnie była ona wykonywana zgodnie ze standardowym protokołem.

Jakość badań oceniono w skali NICE. Jeżeli badanie było przeprowadzone w jednym ośrodku otrzymywało ocenę 7/8 punktów, jeśli dodatkowo wyniki nie były przedstawione w podziale na podgrupy – 6/8 punktów, a dodatkowy brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani do badania kolejno skutkowało obniżeniem oceny do 5/8 punktów. Zgodnie z tą klasyfikacją, cztery badania zostały ocenione na 6 punktów, a dwa pozostałe na 5 i 7 punktów. Wszystkie badania zakwalifikowano do kategorii IVC według klasyfikacji AOTMiT.

Najważniejsze dane stanowiące charakterystykę badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – II etap

Badanie	Populacja	Interwencja	N	OBS	Metodyka
<i>Tsai 2013</i>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety; ⊗ wykonanie badania urodynamicznego; ⊗ negatywny wynik posiewu moczu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażenie dróg moczowych przed badaniem urodynamicznym. <p>Charakterystyka chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek, średnia [lata]: 58,7; ⊗ kobiety (100%); ⊗ rozpoznanie: LUTS lub konieczność diagnozy przed rekonstrukcją dna miednicy lub zabiegiem chirurgicznym w celu leczenia UI. 	Badanie urodynamiczne przeprowadzone zgodnie ze standardowym protokołem dobrej praktyki urodynamicznej ICS	261	3-7 dni	<p>Rodzaj badania: prospektywne, obserwacyjne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Ocena jakości: Skala NICE: 5/8</p> <p>Sponsor: b/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d</p>
<i>Yenilmez 2009</i>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety i mężczyźni z LUTS; ⊗ wykonanie badania urodynamicznego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ ostre objawowe zakażenie dróg moczowych; ⊗ zakażenie dróg moczowych przed badaniem urodynamicznym. <p>Charakterystyka chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety (54,4%), mężczyźni (45,6%); ⊗ wiek, średnia [lata]: u chorych z cukrzycą: 59,4, u chorych bez cukrzycy: 58,1; ⊗ rozpoznanie: cukrzyca (46,1%); objawy ze strony układu moczowego (100%). 	Uroflowmetria, cystometria, badanie ciśnieniowo-przepływowe	204	7 dni	<p>Rodzaj badania: prospektywne, obserwacyjne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Ocena jakości: Skala NICE: 6/8</p> <p>Sponsor: b/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d</p>
<i>Choe 2007</i>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety; ⊗ wykonanie badania urodynamicznego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażenie dróg moczowych przed badaniem urodynamicznym; ⊗ stosowanie stałego cewnika moczowego; ⊗ przerywane samocewnikowanie; ⊗ stosowanie antybiotyków; ⊗ niezdolność do współpracy; ⊗ zwiększone ryzyko zakażenia, np. z powodu rekonstrukcji zastawki sercowej lub protezy biodrowej. <p>Charakterystyka chorych:</p>	Badanie urodynamiczne, wykonywane w trybie ambulatoryjnym: uroflowmetria, cystometria, test przepływowo-ciśnieniowy, profilometria cewkowa, ocena ciśnienia wycieku moczu.	225	3-7 dni	<p>Rodzaj badania: prospektywne, obserwacyjne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Ocena jakości: Skala NICE: 6/8</p> <p>Sponsor: brak</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d</p>

Badanie	Populacja	Interwencja	N	OBS	Metodyka
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek, średnia (zakres) [lata]: 51,4 (33; 74); ⊗ kobiety (100%); ⊗ rozpoznanie: SUI. 				
<i>Tong 2005</i>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety; ⊗ wykonanie badania urodynamicznego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ stosowanie antybiotyków; ⊗ konieczność stosowania profilaktycznego leczenia antybiotykami. <p>Charakterystyka chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek, średnia [lata]: 55,6; ⊗ kobiety (100%); ⊗ rozpoznanie: b/d. 	Badanie urodynamiczne z wykorzystaniem cewnika oraz wypełnieniem pęcherza	210	2-7 dni	<p>Rodzaj badania: prospektywne, obserwacyjne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Ocena jakości: Skala NICE: 6/8</p> <p>Sponsor: b/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 5 (2,5%) chorych, u których nie było możliwe dostarczenie próbek moczu po 2 dniach od wykonania testu.</p>
<i>Ku 2004</i>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek ≥20 r.ż.; ⊗ brak wcześniejszego badania urodynamicznego; ⊗ zdolność do wypełnienia kwestionariusza. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażenie dróg moczowych przed badaniem urodynamicznym; ⊗ konieczność stosowania profilaktycznego leczenia antybiotykami. <p>Charakterystyka chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wiek, średnia (zakres) [lata]: 54,3 (20; 81); ⊗ kobiety (65,9%), mężczyźni (34,1%); ⊗ rozpoznanie: przeszkoda podpęcherzowa u mężczyzn oraz SUI lub zaburzenia mikcji u kobiet. 	Uroflowmetria oraz badanie wideourodynamiczne.	208	7 dni	<p>Rodzaj badania: prospektywne, obserwacyjne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p> <p>Ocena jakości: Skala NICE: 7/8</p> <p>Sponsor: 2003 Quality Assurance Project of Seoul National University Hospital</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d</p>
<i>Yip 2004</i>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety; ⊗ wykonanie badania urodynamicznego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zakażenie dróg moczowych przed badaniem urodynamicznym; 	Uroflowmetria, wielokanałowa cystometria	795	2 dni	<p>Rodzaj badania: prospektywne, obserwacyjne</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC</p>

Badanie	Populacja	Interwencja	N	OBS	Metodyka
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ przyjmowanie antybiotyków w czasie 2 tyg. przed wykonaniem badania urodynamicznego; ⊗ profilaktyczne leczenie antybiotykami w przypadku badań inwazyjnych. <p>Charakterystyka chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ kobiety (100%); ⊗ wiek, zakres [lata]: 22; 90; ⊗ rozpoznanie: objawy ze strony układu moczowego. 				<p>Skala NICE: 6/8</p> <p>Sponsor: b/d</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 27 (3,3%) chorych, którzy nie dostarczyli próbek moczu.</p>

6.7.1.3. III etap

W ramach III etapu przeglądu włączano opracowania wtórne i pierwotne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia.

Przeglądy systematyczne

Odnaleziono 19 przeglądów systematycznych dla porównania solifenacyny z placebo u chorych, u których nie wykonano badania urodynamicznego, spełniających kryteria włączenia do analizy: populacji i interwencji podane w rozdziale 6.5.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*): *Cornu 2013*²⁹, *Allahdin 2012*, *Buser 2012*, *Luo 2012*, *Meek 2011*, *Mongiu 2011*, *Oefelein 2011*, *Hartman 2009*, *McDonagh 2009*, *Chapple 2008*, *Novara 2008*, *Colli 2007*, *Abrams 2006*, *Maniscalco 2006*, *Nabi 2006*, *Bhosle 2005*, *Chapple 2005*, *McDonagh 2005* oraz *Guay 2004*.

W przypadku przeglądów systematycznych zawierających wyniki dla porównania SOL vs PLC, zdecydowano o przedstawieniu szczegółowej analizy wyników i charakterystyki jedynie dla przeglądów najnowszych, zawierających zarówno wyniki dotyczące skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę wymienione kryteria, w ramach niniejszej analizy przedstawiono szczegółowe wyniki i charakterystykę dla dwóch przeglądów systematycznych, tj. *Buser 2012* i *Luo 2012*.

Oba odnalezione przeglądy spełniają wszystkie kryteria systematyczności Cook. Są to przeglądy z metaanalizą wyników. W przypadku przeglądu *Buser 2012* przeszukanie baz zostało zakończone w kwietniu 2012 roku, natomiast w przypadku przeglądu *Luo 2012* w styczniu 2011 roku. Celem przeglądu *Buser 2012* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków antymuskarynowych w leczeniu OAB, natomiast celem przeglądu *Luo 2012* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w leczeniu OAB. W ramach przeglądu *Luo 2012* dla porównania SOL vs PLC włączono 6 badań typu RCT: *Karram 2009*, *Vardy 2009*, *Cardozo 2008*, *Chapple 2004*, *Chapple 2004a* oraz *Cardozo 2004*. Wymienione badania zostały także uwzględnione w przeglądzie *Buser 2012*. Ponadto w przeglądzie tym dodatkowo uwzględniono wyniki pochodzące z publikacji *Chu 2009* i *Yamaguchi 2007*, jednak analizowano w nim mniej punktów końcowych niż w przeglądzie

²⁹ w ramach przeglądu dla porównania SOL vs PLC analizowano wyłącznie wyniki pochodzące z przeglądu *Chapple 2008*

Luo 2012. Dodatkowo, w przeglądzie *Luo 2012* wyniki dla wszystkich dawek SOL zostały przedstawione łącznie, natomiast w przeglądzie *Buser 2012* wyniki dla SOL w dawce 5 mg i 10 mg przedstawiono oddzielnie. W badaniach analizowanych w ramach przeglądu *Buser 2012* i *Luo 2012* dla porównania SOL vs PLC uczestniczyli dorośli chorzy na OAB. Co ważne, w badaniach uwzględnionych w ramach przeglądów przeprowadzenie badania urodynamicznego nie stanowiło kryteriów rozpoznania OAB. Liczebność populacji w badaniach analizowanych w ramach przeglądów była stosunkowo wysoka (w większości badań w grupie badanej i kontrolnej uczestniczyło po około 300-400 chorych).

Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku 10.6, natomiast dokładną analizę wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania SOL vs PLC na podstawie włączonych przeglądów umieszczono w rozdziale 0.

Badania pierwotne

W ramach III etapu do analizy włączono trzy RCT, podwójnie zaślepienie i wieloośrodkowe – badanie *VENUS* (publikacje *Serels 2010* i *Karram 2009*), *VIBRANT* (publikacje *Crosby 2011* i *Vardy 2009*) oraz badanie *Yamaguchi 2007*. W badaniach tych porównywano jakość życia chorych po leczeniu z zastosowaniem SOL względem grup otrzymujących PLC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej we wszystkich badaniach miało na celu wykazanie przewagi SOL nad PLC (*superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań *VIBRANT*, *VENUS* oraz *Yamaguchi 2007* oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 5, 4 i 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów.

Łączny odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu był zbliżony w badaniach *VIBRANT* oraz *Yamaguchi 2007* i wynosił odpowiednio 10,8% i 8,4%. Natomiast w badaniu *VENUS* odsetek ten wynosił 16,5%.

Obserwacja chorych uczestniczących w badaniach *VIBRANT*, *VENUS* i *Yamaguchi 2007* prowadzona była przez 12 tygodni. We wszystkich włączonych do analizy badaniach uczestniczyli dorośli mężczyźni i kobiety z objawami OAB, tj. co najmniej 8 epizodów mikcji na dobę i co najmniej 1 epizod parcia naglącego (≥ 3 epizodów parcia naglącego w badaniu *Yamaguchi 2007*).

Liczebność populacji w badaniach włączonych do analizy była stosunkowo wysoka i wynosiła po około 400 chorych w każdej z grup.

W badaniach *VIBRANT*, *VENUS* i *Yamaguchi 2007* chorzy w grupie badanej stosowali solifenacynę w dawce 5 (lub 10 mg), podawaną raz dziennie przez 12 tygodni. W grupie kontrolnej chorzy otrzymywali placebo podawane raz dziennie przez 12 tygodni.

Charakterystykę badań włączonych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

Tabela 13.
Charakterystyka badań włączonych do analizy – III etap

		VIBRANT	VENUS	Yamaguchi 2007*
Metodyka	Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene
	Opis utraty chorych z badania	Badanie łącznie przerwało 83 (10,8%) z 766 chorych, w tym 35 (9,1%) chorych z 385 zrandomizowanych do grupy SOL i 48 chorych (12,6%) z 381 zrandomizowanych do grupy PLC.	Badanie łącznie przerwało 122 (16,5%) z 739 chorych	Badanie łącznie przerwało 100 (8,4%) z 1184 chorych, w tym w grupie SOL 10 mg: 32 (8,4%) z 381 chorych, w grupie SOL 5 mg: 34 (8,5%) z 398 chorych oraz w grupie PLC: 34 (8,4%) z 405 chorych.
	Skala Jadad:	5/5	4/5	3/5
	Klasyfikacja AOTM	IIA	IIA	IIA
	Sponsor	Astellas Pharma US Inc. oraz Glaxo-SmithKline	Astellas Pharma Inc. oraz GlaxoSmithKline	Astellas Pharma Inc.
	Liczba ośrodków	b/d (Stany Zjednoczone)	61 (Stany Zjednoczone)	155 (Japonia)
	Okres obserwacji	12 tygodni	12 tygodni	12 tygodni
	Analiza statystyczna	poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$	poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$	poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$
	Podejście do testowania hipotezy	<i>superiority</i>	<i>superiority</i>	<i>superiority</i> (dla porównania SOL vs PLC)
Populacja	Kryteria włączenia	Kobiety i mężczyźni; ≥ 18 r.ż.; objawy OAB od co najmniej 3 mies. (≥ 8 epizodów mikcji na dobę i ≥ 1 epizod parcia naglącego +/- nietrzymanie moczu w ciągu doby); wynik w skali PPBC ³⁰ wynoszący ≥ 3 (wskazujący na występowanie co najmniej umiarkowanych zaburzeń w obrębie pęcherza w chwili kwalifikacji do badania); przerwanie stosowania	Kobiety i mężczyźni; ≥ 18 r.ż.; leczeni ambulatoryjnie; OAB definiowane jako co najmniej 1 epizod naglącego parcia na mocz na dobę +/- nietrzymanie moczu, zwykle z towarzyszącymi co najmniej 8 mikcjami na dobę i/lub oddawaniem moczu w nocy, utrzymujące się przez min. 3 mies.	Kobiety i mężczyźni; ≥ 20 r.ż.; objawy OAB od co najmniej 6 miesięcy; średnia liczba mikcji na dobę ≥ 8 ; ≥ 3 epizody naglącego parcia na mocz na dobę i/lub epizody nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę ≥ 3 w czasie 3-dniowej oceny za pomocą dzienniczka mikcji

³⁰ ang. *Patent Perception of Intensity of Urgency Scale* – skala intensywności parcia naglącego

		VIBRANT		VENUS		Yamaguchi 2007*		
		leków na OAB i zastosowanie co najmniej 2-tyg. okresu eliminacji leku z organizmu (ang. <i>washout period</i>) – kryterium dotyczyło jedynie chorych stosujących leki na OAB.		według oceny za pomocą dzienniczka mikcji				
Kryteria wykluczenia		Istotne SUI lub MUI, tj. wysiłkowe/NNM z przeważającą postacią wysiłkową; nawracające zakażenia dróg moczowych (≥3 zakażenia w czasie ostatnich 3 miesięcy); zakażenie dróg moczowych w chwili kwalifikacji do badania; przewlekłe urologiczne stany zapalne, śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego, zatrzymywanie moczu lub treści żołądkowej w wywiadzie; stosowanie leków antymuskarynowych, przeciwskurczowych, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych i leków na chorobę Parkinsona; stosowanie leków z grupy 3- i 4-cyklicznych antydepresantów, leków przeciwhistaminowych i antymimetyków było ograniczone – jeśli jednak chorzy przez długi czas stosowali stabilną dawkę wymienionych leków, mogli kontynuować ich przyjmowanie.		SUI lub MUI, tj. wysiłkowe/NNM z przeważającą postacią wysiłkową (w ocenie badacza); zakażenia dróg moczowych; przewlekłe zapalenie (np. śródmiąższowe zapalenie pęcherza); kamienie w pęcherzu moczowym; istotna klinicznie przeszkoda podpęcherzowa lub inne stany (np. nadwrażliwość na leki antycholinergiczne), które mogą wpłynąć na bezpieczne ukończenie badania; stosowanie innych leków antycholinergicznych lub leków przeciwskurczowych w leczeniu OAB, leków na chorobę Parkinsona lub trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych.		Istotna przeszkoda podpęcherzowa; ocena za pomocą PVR; chorzy z PVR ≥100 ml; zatrzymanie moczu; udowodnione SUI; kamienie w pęcherzu moczowym, zakażenie dróg moczowych; śródmiąższowe zapalenie pęcherza; choroba nowotworowa narządów w obrębie miednicy obecnie lub w wywiadzie, napromienianie w obrębie miednicy; stosowanie leków antycholinergicznych; rozpoznana lub podejrzewana nadwrażliwość na leki antycholinergiczne lub laktozę.		
Charakterystyka	Liczba chorych	SOL 5/10 mg (N=377)	PLC N=374	SOL (N=357)	PLC (N=350)	SOL 5mg (N=383)	SOL 10 mg (N=371)	PLC (N=395)
	Mężczyźni, n (%)	71 (18,8)	60 (16,0)	117 (15,8)		65 (17,0)	53 (14,3)	62 (15,7)
	Wiek, średnia (SD) [lata]	59 (13)	60 (12)	57 (b/d)		60,4 (13,3)	59,9 (13,0)	60,8 (12,5)
	Mikcje, średnia (SD) [liczba/doba]	11,7 (3,7)	11,9 (4,0)	11,65 (3,73)	11,70 (3,62)	11,44 (2,94)	11,15 (2,76)	11,25 (2,73)
	Epizody parcia naglącego, średnia (SD) [liczba/doba]	5,7 (3,7)	5,7 (3,9)	6,15 (3,93)	6,03 (3,90)	4,40 (3,38)	4,47 (3,30)	4,04 (3,11)
	Epizody nietrzymania moczu, średnia (SD)	2,9 (2,7)	2,8 (2,6)	2,82 (2,71)	2,56 (2,74)	2,35 (2,45)	2,19 (2,04)	1,99 (2,11)

		VIBRANT		VENUS		Yamaguchi 2007*		
	[liczba/doba]							
	Epizody nietrzymania moczu z parcia naglącego, średnia (SD) [liczba/doba]	b/d	b/d	b/d	b/d	1,95 (2,14)	1,89 (1,91)	1,67 (1,95)
	Epizody nocnego oddawania moczu, średnia (SD) [liczba/doba]	1,7 (1,2)	1,6 (1,0)	1,7 (1,2)	1,6 (1,1)	1,91 (1,22)	1,78 (1,04)	1,84 (1,10)
	Objętość wydalonego moczu w czasie mikcji, średnia (SD) [ml]	b/d	b/d	b/d	b/d	153,4 (52,91)	154,4 (50,21)	152,8 (44,28)
Interwencja		SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie (dawka mogła być zwiększona do 10 mg, jeśli była dobrze tolerowana) przez 12 tygodni.		SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie (dawka mogła być zwiększona do 10 mg, jeśli była dobrze tolerowana) przez 12 tygodni.		SOL w dawce 5 mg lub 10 mg podawana raz dziennie przez 12 tygodni.		
Komparator		PLC podawane raz dziennie przez 12 tygodni.		Placebo podawane raz dziennie przez 12 tygodni		Placebo podawane raz dziennie przez 12 tygodni		

*w charakterystyce badania nie uwzględniono grupy stosującej propiwerynę

6.7.1.4. IV etap

W ramach IV etapu do analizy włączono otwarte badanie eksperymentalne *Tanaka 2010*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SOL u chorych na OAB DO(+) względem chorych na OAB DO (-). Badanie to nie zostało zaklasyfikowane do kategorii wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, gdyż w klasyfikacji tej nie uwzględniono badań tego rodzaju. Mimo że badanie *Tanaka 2010* nie może zostać uznane za standardowe badanie jednoramienne (wszystkich chorych leczono SOL, jednak celem była ocena leczenia u chorych na OAB w zależności od obecności DO), publikacja ta została oceniona w skali NICE na 6 z 8 możliwych do uzyskania punktów (badanie jednośrodkowe, brak informacji o kolejnym włączaniu chorych do badania).

Odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu, był niewielki i wynosił 1,9%. Obserwacja chorych uczestniczących w badaniu *Tanaka 2010* prowadzona była przez 12 tygodni.

We włączonym do analizy badaniu uczestniczyły uprzednio nieleczone kobiety z objawowym OAB (częste oddawanie moczu, mikcje nocne, nietrzymanie moczu, nietrzymanie moczu z parcia naglącego), potwierdzonym w czasie rozpoznania. Liczebność populacji uczestniczącej w badaniu *Tanaka 2010* wynosiła 52 chorych, w tym u 33 (63,5%) chorych na podstawie cystometrii rozpoznano obecność DO.

Chorzy uczestniczący w badaniu *Tanaka 2010* stosowali solifenacynę w dawce 5 mg, podawaną raz dziennie przez 12 tygodni.

Szczegółową charakterystykę badania włączonego do analizy zamieszczono w Załączniku 10.7.

6.7.2. Punkty końcowe

W sytuacji, gdy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach ani uwzględniany w analizie.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych etapach analizy oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej.

6.7.2.1. I etap

Na podstawie badań włączonych do analizy w I etapie przeglądu analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊕ czułość;
- ⊕ swoistość;
- ⊕ wartość predykcyjna dodatnia.
- ⊕ wartość predykcyjna ujemna;
- ⊕ badanie urodynamiczne w ocenie chorego oraz badacza.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 14) oraz ich definicje (Tabela 15), a także kryteria rozpoznania nadczynności mięśnia wypieracza w badaniach włączonych do analizy (Tabela 16).

Tabela 14.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy – I etap

Punkt końcowy	Giarenis 2013	Jeong 2013	Al-Zahrani 2012	Hashim 2006	Oh 2006	Digesu 2003
Czułość	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Oceniano
Swoistość	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Oceniano
Wartość predykcyjna dodatnia	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Oceniano
Wartość predykcyjna ujemna	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano	Oceniano
Badanie urodynamiczne w ocenie chorego oraz badacza	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano

Tabela 15.
Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy – I etap

Punkt końcowy		Definicja		
Oznaczenia				
Liczebności obserwowane		Test referencyjny		
		Choroba (+)	Brak choroby (-)	Suma
Test diagnostyczny	Wynik pozytywny (+)	TP*	FP*	TP+FP
	Wynik negatywny (-)	FN*	TN*	FN+TN
	Suma	TP+FN	FP+TN	TP+FP+FN+TN
Definicje i wzory				
Czułość		Odsetek osób chorych na daną chorobę z danym zdarzeniem klinicznym lub z pozytywnym wynikiem badania. Określana jest również jako prawdziwy wskaźnik dodatni		$\frac{TP}{TP + FN}$
Swoistość		Odsetek osób zdrowych bez danego zdarzenia klinicznego lub z negatywnym wynikiem badania. Określana jest również jako prawdziwy wskaźnik ujemny		$\frac{TN}{FP + TN}$
Wartość predykcyjna dodatnia		Odsetek osób chorych wśród wszystkich osób z pozytywnym wynikiem badania lub z danym zdarzeniem klinicznym		$\frac{TP}{TP + FP}$
Wartość predykcyjna ujemna		Odsetek osób zdrowych wśród wszystkich osób z negatywnym wynikiem badania lub bez danego zdarzenia klinicznego		$\frac{TN}{FN + TN}$

*TP – wyniki prawdziwie dodatnie, FP – wyniki fałszywie dodatnie, FN – wyniki fałszywie ujemne, TN – wyniki prawdziwie ujemne

Źródło: opracowanie na podstawie [13]

Tabela 16.
Kryteria rozpoznania nadczynności mięśni wypieracza w badaniach włączonych do analizy – I etap

Badanie	<i>Giarenis 2013</i>	<i>Jeong 2013</i>	<i>Al-Zahrani 2012</i>	<i>Hashim 2006</i>	<i>Digesu 2003</i>
Kryteria rozpoznania DO	Ocena laboratoryjna lub ambulatoryjna (nie podano kryteriów rozpoznania)	Spontaniczne lub wywołane, mimowolne skurcze mięśni wypieracza podczas cystometrii w czasie wypełniania pęcherza	Nie podano kryteriów rozpoznania	Nie podano kryteriów rozpoznania	Skurcze mięśni wypieracza obecne w czasie parcia naglącego lub wycieku moczu w czasie próby powstrzymania mikcji.

6.7.2.2. II etap

Na podstawie badań włączonych do analizy w II etapie przeglądu analizowano profil bezpieczeństwa badania urodynamicznego, tj. częstość występowania powikłań z nim związanych:

- ⊕ zakażenia dróg moczowych;
- ⊕ bakteriomoczu;
- ⊕ krwimoczu;
- ⊕ dyzurii;
- ⊕ ropomoczu;
- ⊕ gorączki;
- ⊕ bólu;
- ⊕ zastoju moczu;
- ⊕ hospitalizacja.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 17) oraz ich definicje (Tabela 18).

Tabela 17.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy – II etap

Punkt końcowy	Tsai 2013	Yenilmez 2009	Choe 2007	Tong 2005	Ku 2004	Yip 2004
Zakażenie dróg moczowych	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7 dni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Bakteriomocz	Oceniano w czasie 3-7 dni	Oceniano (znaczny bakteriomocz) w czasie 7 dni	Oceniano (znaczny bakteriomocz, objawowy znaczny bakteriomocz) w czasie 3-7 dni	Oceniano (objawowy bakteriomocz) w czasie 2-7 dni	Oceniano (znaczny bakteriomocz, objawowy bakteriomocz) w czasie 7 dni	Oceniano (znaczny bakteriomocz) w czasie 2 dni
Krwiomocz	Nie oceniano	Oceniano (krwiomocz ogółem, o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu, krwiomocz makroskopowy) w czasie 7 dni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Dyzuria	Nie oceniano	Oceniano (dyzuria ogółem, o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu) w czasie 7 dni	Oceniano (dyzuria o ciężkim nasileniu) w czasie 3-7 dni	Nie oceniano	Oceniano (dyzuria o ciężkim nasileniu) w czasie 7 dni	Nie oceniano
Ropomocz	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7 dni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Gorączka	Nie oceniano	Oceniano (gorączka z leukocyturią) w czasie 7 dni	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano	Nie oceniano
Ból	Nie oceniano	Oceniano (ból ogółem, o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu) w czasie 7 dni	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano	Nie oceniano

Punkt końcowy	Tsai 2013	Yenilmez 2009	Choe 2007	Tong 2005	Ku 2004	Yip 2004
Zastój moczu	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7 dni	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7 dni	Nie oceniano
Hospitalizacja	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7 dni	Oceniano w czasie 3-7 dni	Nie oceniano	Oceniano w czasie 7 dni	Nie oceniano

Tabela 18.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badań i przeglądów systematycznych włączonych do analizy – II etap

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Bezpieczeństwo				
Zakażenie dróg moczowych	Tsai 2013	obecność leukocytów w moczu w ilości ≥ 15 komórek/ml oraz dwa z trzech czynników: obecność esterazy leukocytów, azotynów lub bakterii w moczu	Wystąpienie powikłań jest zjawiskiem niekorzystnym, im wyższy odsetek tych zdarzeń tym gorszy profil bezpieczeństwa	Wystąpienie powikłań jest istotne klinicznie.
Bakteriomocz	Tsai 2013	obecność bakterii w moczu w ilości $\geq 10^5$ cfu/ml*		
	Choe 2007			
	Tong 2005			
	Ku 2004			
	Yenilmez 2004			
	Yip 2004			
Krwiomocz	Yenilmez 2004	obecność krwi w moczu; oceniany przez chorego za pomocą kwestionariusza; nasilenie klasyfikowano jako łagodne (wystąpił raz), umiarkowane (wystąpił więcej niż raz) lub ciężkie (dodatkowo z zakrzepami)		
Dysuria	Yenilmez 2004	bolesne oddawanie moczu, oceniane przez chorego za pomocą kwestionariusza; nasilenie klasyfikowano jako łagodne (trwające <24 godz.), umiarkowane (48 godz.) lub ciężkie (>72 godz.)		
Ropomocz	Yenilmez 2004	obecność leukocytów w moczu w ilości ≥ 10 komórek (>100 komórek/mm ³)		
Gorączka	Yenilmez 2004	podwyższona temperatura ciała, oceniana przez chorego [14]		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Ból	<i>Ku 2004</i>	oceniany przez chorego za pomocą skali VAS, gdzie: 0 - brak; 10 – niemożliwy do zniesienia		
	<i>Yenilmez 2004</i>	oceniany przez chorego za pomocą kwestionariusza, w skali 0-3, gdzie: 0 - brak; 1 – o niewielkim nasileniu; 2 – o ciężkim nasileniu; 3 – niemożliwy do zniesienia		

*cfu – ang. *colony forming unit*, jednostka tworząca kolonię

6.7.2.3. III etap

Na podstawie przeglądów systematycznych włączonych do analizy w III etapie przeglądu analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊕ liczba mikcji na dobę
- ⊕ liczba epizodów nietrzymania moczu na dobę
- ⊕ liczba epizodów naglącego parcia na mocz na dobę
- ⊕ liczba epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę;
- ⊕ liczba mikcji nocnych na dobę;
- ⊕ objętość wydalonego moczu w czasie mikcji;
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

Na podstawie badań pierwotnych oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ wynik w skali KHQ (ang. *King's Health Questionnaire* – Kwestionariusz Zdrowia Kinga);
- ⊕ wynik w skali OAB-q (ang. *overactive bladder questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych zespołem pęcherza nadreaktywnego).

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych przeglądach i badaniach (Tabela 19 i Tabela 20) oraz ich definicje (Tabela 21).

Tabela 19.
Punkty końcowe oceniane w przeglądach systematycznych włączonych do analizy – III etap

Punkt końcowy	Buser 2012	Luo 2012
Skuteczność		
Zmiana liczby mikcji na dobę	W większości badań włączonych w ramach przeglądu oceniano w czasie 12 tygodni	
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę		
Zmiana liczby epizodów naglącego parcia na mocz na dobę		
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę		
Zmiana liczby mikcji nocnych na dobę		

Punkt końcowy	<i>Buser 2012</i>	<i>Luo 2012</i>
Zmiana objętości wydalonego moczu w czasie mikcji	Nie oceniano	W większości badań włączonych w ramach przeglądu oceniano w czasie 12 tygodni
Bezpieczeństwo		
Profil bezpieczeństwa	W większości badań włączonych w ramach przeglądu oceniano w czasie 12 tygodni	

Tabela 20.
Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy – III etap

Punkt końcowy	<i>VIBRANT (Crosby 2011)</i>	<i>VENUS (Serels 2010)</i>	<i>Yamaguchi 2007</i>
Punkty końcowe uwzględnione			
Skuteczność			
Zmiana wyniku w skali KHQ względem wartości początkowych	Nie oceniano	Nie oceniano	Oceniano w czasie 12 tygodni
Zmiana wyniku w skali OAB-q względem wartości początkowych	Oceniano w czasie 12 tygodni		Nie oceniano
Punkty końcowe nieuwzględnione			
Punkty końcowe, które nie dotyczyły jakości życia.			

Tabela 21.

Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badań i przeglądów systematycznych włączonych do analizy – III etap

Punkt końcowy	Publikacja	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Zmiana liczby mikcji na dobę	<i>Buser 2012</i> <i>Luo 2012</i>	Oceniano na podstawie 3-dniowych dzienników mikcji wypełnianych przez chorego jako liczbę zdarzeń w czasie 24 godzin	Niższa liczba wskazuje na poprawę stanu zdrowia chorego	b/d
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę	<i>Buser 2012</i> <i>Luo 2012</i>			Odnaleziono dane w <i>EMA assessment report z 2012 r.</i> [7] dotyczące leków antymuskarynowych, w którym podano informację, że za znaczącą odpowiedź przyjmuje się poprawę w zakresie nietrzymania moczu wyrażoną jako co najmniej 50% redukcja nietrzymania moczu.
Zmiana liczby epizodów naglącego parcia na mocz na dobę	<i>Buser 2012</i> <i>Luo 2012</i>			b/d
Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę	<i>Buser 2012</i> <i>Luo 2012</i>			
Zmiana liczby mikcji nocnych na dobę	<i>Buser 2012</i> <i>Luo 2012</i>			
Zmiana objętości wydalonego moczu w czasie mikcji	<i>Luo 2012</i>			Oceniano jako objętość moczu w ml w czasie jednej mikcji
Jakość życia				
Jakość życia w skali KHQ	<i>Yamaguchi</i>	Jakość życia chorego oceniano na podstawie	Punkty przyznawane są	Zmiana wyniku w ramach

Punkt końcowy	Publikacja	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	2007	Kwestionariusza Zdrowia Kinga, narzędzia składającego się z 21 pytań w ramach 9 domen. Kwestionariusz zaprojektowany został w celu określenia indywidualnych nieprawidłowości w obrębie pęcherza moczowego oraz ich wpływu na chorego.	indywidualnie w ramach każdej domeny, zmniejszenie liczby punktów w ramach domeny odpowiada poprawie jakości życia chorego.	poszczególnych domen o co najmniej 5 punktów względem wartości początkowej oznacza istotną klinicznie poprawę jakości życia [6].
Jakość życia w skali OAB-q	VENUS (Serels 2010)	Skala oceny jakości życia na podstawie kwestionariusza OAB zawiera 25 pozycji, oceniających objawy OAB w ramach 4 domen: radzenie sobie ze stresem, niepokój, trudności w zasypianiu, relacje społeczne. Objawy OAB wpływające na różnorodne aktywności chorego w czasie ostatnich 4 tygodni oceniano w zakresie od 1 (brak) do 6 (objaw występował ciągle). Punkty z poszczególnych pozycji i domen są sumowane i przekształcane na wynik w skali od 0 do 100.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia chorego.	Zmiana wyniku o co najmniej 10 punktów oznacza zmianę istotną klinicznie [6].
Bezpieczeństwo				
Zdarzenia niepożądane	Buser 2012	Zdarzenia niepożądane zaklasyfikowano zgodnie z kryteriami CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ³¹) wersja 3.0 do siedmiu kategorii (zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia oka, zaburzenia dróg moczowych, zaburzenia neurologiczne, zaburzenia serca, zaburzenia dróg oddechowych i zaburzenia skóry).	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [3]

³¹ powszechnie kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

6.7.2.4. IV etap

Na podstawie badań pierwotnych włączonych w IV etapie przeglądu oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ wynik według kwestionariusza OABSS (ang. *Overactive Bladder Symptom Score* – skala oceny nasilenia dolegliwości ze strony pęcherza moczowego);
- ⊕ profil bezpieczeństwa.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych przeglądach i badaniach (Tabela 22) oraz ich definicje (Tabela 23).

Tabela 22.
Punkty końcowe oceniane w badaniu włączonym do analizy – IV etap

Punkt końcowy	Tanaka 2010
Skuteczność	
Wynik według kwestionariusza OABSS	Oceniano w czasie 12 tygodni.
Bezpieczeństwo*	
Suchość w ustach	Oceniano w czasie 12 tygodni.

* oceniano łącznie u chorych z OAB DO (+) i OAB DO (-)

Tabela 23.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badania włączonego do analizy – IV etap

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Wynik według kwestionariusza OABSS	Tanaka 2010	Kwestionariusz OABSS służy do ilościowego określenia objawów OAB przez chorego. W ramach kwestionariusza ocenia się 4 objawy tj. mikcje w ciągu dnia, mikcje w nocy, parcie na mocz, nietrzymanie moczu z parcia naglącego. Wynik całkowity stanowi sumę punktów uzyskanych w czasie oceny 4 objawów OAB [15]. Kwestionariusz przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 24).	Niższy wynik oznacza większą skuteczność leczenia [15]	Za istotną klinicznie uznaje się zmianę o co najmniej 3 punkty [8].
Bezpieczeństwo				
Zdarzenia niepożądane	Tanaka 2010	Stopień nasilenia suchości w ustach został zaklasyfikowany jako: <ul style="list-style-type: none"> • łagodny (nie wymaga środków pomocniczych); • umiarkowany (wymaga środków 	Wzrost liczby zdarzeń niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny	Istotne klinicznie są zdarzenia niepożądane ciężkie oraz

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>pomocniczych takich jak płyn do ust);</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężki (nieakceptowalny). 	do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	o co najmniej 3. stopniu nasilenia [3]

Tabela 24.
Kwestionariusz OABSS

Pytanie	Częstość	Wynik
Ile razy zwykle oddajesz mocz od obudzenia się rano do zaśnięcia wieczornego?	≤7	0
	8-14	1
	≥15	2
Ile razy zwykle budzisz się w nocy żeby oddać mocz (do obudzenia się rano)?	0	0
	1	1
	2	2
	≥3	3
Jak często masz uczucie nagłej chęci oddania moczu, którą trudno powstrzymać?	Wcale	0
	Rzadziej niż raz w tygodniu	1
	Raz w tygodniu lub częściej	2
	Około raz dziennie	3
	2-4 razy dziennie	4
	5 razy dziennie lub częściej	5
Jak często zdarza Ci się nietrzymanie moczu z powodu nagłej chęci oddania moczu, której nie możesz powstrzymać?	Wcale	0
	Rzadziej niż raz w tygodniu	1
	Raz w tygodniu lub częściej	2
	Około raz dziennie	3
	2-4 razy dziennie	4
	5 razy dziennie lub częściej	5

Źródło: opracowanie własne na podstawie Lin 2009 [15]

6.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę danych w ramach poszczególnych etapów analizy oceniono według zaleceń GRADE [9].

I i II etap przeglądu

Według zaleceń GRADE jakość badań obserwacyjnych należy uznać za niską. Jednakże wszystkie badania przeprowadzono z udziałem licznej populacji (co najmniej 200 chorych w przypadku oceny bezpieczeństwa oraz co najmniej 500 chorych w przypadku oceny trafności testu diagnostycznego) oraz nie odnotowano w nich poważnych ograniczeń. W związku z tym zdecydowano o podwyższeniu oceny jakości z niskiej na średnią. Wyjątek stanowiło badanie *Oh 2006*, w którym udział brała znacznie mniej liczna grupa (40 chorych), przy czym nie odnotowano poważnych ograniczeń w tym badaniu. Jakość tego badania oceniono jako niską.

Waga punktów końcowych dotyczących oceny badania urodynamicznego (czułość i swoistość badania, odczucia chorego oraz ocena badacza, profil bezpieczeństwa) została oceniona jako krytyczna, gdyż są to miarodajne wyznaczniki zasadności stosowania tego badania, a dodatkowo odzwierciedlają stosunek chorych do tego testu.

III etap przeglądu

Jakość wszystkich opublikowanych danych pochodzących z badań pierwotnych oraz przeglądów systematycznych uznano za wysoką, ponieważ pochodziły one z wielośrodkowych badań randomizowanych, podwójnie zaślepionych ze stosunkowo liczną grupą kontrolną. Autorzy opracowań wtórnych nie stwierdzili istotnych ograniczeń związanych z metodyką badań uwzględnionych w metaanalizach. Wszystkie metaanalizy w przeglądzie *Luo 2012* były przeprowadzone metodą efektów stałych (w przypadku przeglądu systematycznego *Buser 2012* wyniki pochodziły z metaanalizy sieciowej). W przypadku włączonych do analizy badań pierwotnych także nie stwierdzono przesłanek, na podstawie których konieczne byłoby obniżenie jakości tych danych.

Waga analizowanych punktów końcowych została oceniona jako krytyczna, gdyż dotyczyły one najbardziej miarodajnych wyznaczników skuteczności lub bezpieczeństwa solifenacyny w populacji docelowej.

IV etap przeglądu

Jakość opublikowanych danych pochodzących z badania uwzględnionego w tym etapie uznano za średnią, ponieważ pochodziły one z eksperymentalnego badania

nierandomizowanego, w którym porównano wyniki dla dwóch grup chorych. Pomimo że z punktu widzenia stosowanej interwencji jest to badanie jednoramienne, biorąc pod uwagę specyfikę IV etapu przeglądu jest to badanie całkowicie spełniające jego cel i ocenianie jego jakości jako bardzo niskiej (zgodnie z oceną GRADE dla badań jednoramiennych) nie oddawałoby rzeczywistej wartości tego badania.

Waga analizowanych punktów końcowych oceniających skuteczność została oceniona jako krytyczna, gdyż wskazywały one na zasadność stosowania solifenacyny u chorych na OAB z potwierdzoną badaniem urodynamicznym nadczynnością mięśnia wypieracza w porównaniu z chorymi bez nadczynności mięśnia wypieracza). Wagę punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa oceniono również jako krytyczną.

6.7.4. Ocena homogeniczności

W ramach analizy nie wykonywano samodzielnie metaanaliz, w związku z czym nie przeprowadzono oceny homogeniczności badań włączonych w ramach poszczególnych etapów przeglądu. Według autorów metaanalizy przeprowadzonej w przeglądu systematycznego *Luo 2012*, włączonego do niniejszej analizy, nie odnotowano heterogeniczności badań porównujących SOL i PLC ocenianych w ramach tej publikacji. W ramach przeglądu systematycznego *Buser 2012* wykonana metaanaliza sieciowa została wykonana na podstawie punktów końcowych, dla których w badaniach przedstawiono wystarczające dane. Autorzy tej publikacji ocenili przeprowadzoną metaanalizę jako podstawę do podejmowania decyzji odnośnie stosowania leków antymuskarynowych. Można zatem uznać przeprowadzone metaanalizy w ramach przeglądów systematycznych *Luo 2012* oraz *Buser 2012* za wiarygodne. W ramach oceny jakości życia (III etap przeglądu) wykonanie metaanalizy nie było możliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych (brak SD w badaniu *VIBRANT*).

6.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Niniejsza analiza składa się z 4 etapów, z których w każdym dokonywano innej analizy wyników. W etapie I obliczano czułość, swoistość, wartość predykcyjną dodatnią oraz ujemną dla badania urodynamicznego jako testu diagnostycznego. Ponadto podano wyniki dotyczące subiektywnych odczuć chorych poddawanych tej procedurze. W etapie II analizowano odsetki chorych, u których wystąpiły powikłania. Dla wyżej opisanych wyników

nie wykonywano zatem analizy statystycznej. Wyniki o charakterze dychotomicznym (np. częstość występowania bakteriomoczu) przedstawiano jako liczby chorych, u których wystąpiło zdarzenie wraz z odpowiednimi odsetkami lub liczby zdarzeń. Dla zmiennych o charakterze ciągłym dane przedstawiono jako medianę i zakres.

W III etapie porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania solifenacyny względem placebo u chorych na OAB bez potwierdzenia badaniem urodynamicznym. Korzystano w tym etapie z przeglądów systematycznych, w których autorzy podali obliczone już parametry porównawcze. Dla danych ciągłych (np. zmiana liczby epizodów naglącego parcia na mocz na dobę), stosowanym parametrem jest wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie suchości w ustach) podano parametr względny iloraz szans (**OR**, ang. *odds ratio*). Natomiast w analizie jakości życia, którą wykonano na podstawie badań pierwotnych, wykonano obliczenia samodzielnie, wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2007.

Brak istotności statystycznej różnicy stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero), a w przypadku parametru OR – gdy zawierał wartość 1.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny (przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 25.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

W przypadku negatywnych punktów końcowych wartość parametru OR wynosząca powyżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego wystąpienie suchości w ustach parametr OR wyniósł 5,57 (95% CI: 4,24; 7,32). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej solifenacyną jest 5,57 razy wyższa niż ta szansa w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

6.9. Wyniki I etapu przeglądu – ocena przydatności badania urodynamicznego w diagnostyce OAB

6.9.1. Czulość

Czulość badania urodynamicznego jako testu diagnostycznego dla OAB wynosi w zależności od badania od 0,33 do 0,64. Oznacza to, że u jedynie 33-64% rzeczywiście chorych (odczuwających objawy) zastosowanie badania urodynamicznego pozwoli na rozpoznanie OAB. Rozbieżności pomiędzy badaniami są prawdopodobnie związane z nieco odmienną charakterystyką chorych (przede wszystkim faktem, że w części badań brały udział wyłącznie kobiety, a w części osoby obu płci) oraz różnicami w procedurach wykonywania badań urodynamicznych. Ponadto w badaniu *Digesu 2003* stosowano starszą definicję OAB (parcia naglące – silne uczucie chęci oddania moczu połączone z lękiem przed wypływem moczu lub lękiem przed bólem; naglące nietrzymanie moczu – mimowolny wypływ moczu połączony z silnym uczuciem chęci oddania moczu), w późniejszych badaniach natomiast stosowano definicję Międzynarodowego Towarzystwa Kontynencji z 2003 r. (parcia naglące z lub bez naglącego nietrzymania moczu, zwykle z częstym i nocnym oddawaniem moczu, w sytuacji braku zakażenia lub innych zaburzeń). Niemniej można ogólnie stwierdzić, że

jedynie u około połowy chorych z objawami OAB występuje nadczynność mięśnia wypieracza.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Ocena czułości badania urodynamicznego

Badanie	Parametr	Chorzy z OAB		Czułość
		n (%)	N	
<i>Giarenis 2013</i>	Obecność DO	238 (42,8)	556	0,43
<i>Jeong 2013</i>		167 (32,6)	513	0,33
<i>Al-Zahrani 2012</i>		258 (38,6)	668	0,39
<i>Hashim 2006</i>		684 (63,6)	1076	0,64
<i>Digesu 2003</i>		457 (54,2)	843	0,54
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.9.2. Swoistość

Swoistość testu diagnostycznego określa zdolność wykrywania osób rzeczywiście zdrowych. W badaniach *Hashim 2006* i *Digesu 2003* parametr ten wyniósł odpowiednio 0,64 i 0,68. Oznacza to, że badanie urodynamiczne pozwala na wykrycie 64-68% osób spośród wszystkich badanych niemających objawów OAB. Innymi słowy, u około 35% chorych w rzeczywistości zdrowych badanie urodynamiczne wykrywa obecność DO i zostają oni zakwalifikowani jako chorzy.

Dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Ocena swoistości badania urodynamicznego

Badanie	Parametr	Chorzy bez OAB		Swoistość
		n (%)	N	
<i>Hashim 2006</i>	Brak DO	243 (63,8)	381	0,64
<i>Digesu 2003</i>		2473 (67,6)	3657	0,68
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.9.3. Wartość predykcyjna dodatnia

Wartość predykcyjna dodatnia wyniosła 0,83 w badaniu *Hashim 2006* i 0,28 w badaniu *Digesu 2003*. Wyniki te należy rozumieć jako odsetek osób rzeczywiście chorych (mających objawy OAB) spośród wszystkich, u których otrzymano dodatni wynik badania urodynamicznego (obecność DO). Inaczej mówiąc, chorzy z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego z prawdopodobieństwem równym 83% lub 28% rzeczywiście odczuwają objawy OAB. Wyniki dwóch analizowanych badań są bardzo zróżnicowane, co prawdopodobnie można tłumaczyć, jak wspomniano wcześniej, różnicami w charakterystyce chorych (kobiety vs kobiety i mężczyźni) oraz różnicami w procedurach, a także różnymi definicjami OAB przyjętymi w tych badaniach.

Poniższa tabela zawiera omawiane wyniki.

Tabela 28.

Ocena wartości predykcyjnej dodatniej badania urodynamicznego

Badanie	Parametr	Chorzy z DO		Wartość predykcyjna dodatnia
		n (%)	N	
<i>Hashim 2006</i>	Obecność OAB	684 (83,2)	822	0,83
<i>Digesu 2003</i>		457 (27,8)	1641	0,28
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.9.4. Wartość predykcyjna ujemna

Wartość predykcyjna ujemna jest parametrem, który wskazuje, jaki odsetek chorych z negatywnym wynikiem testu diagnostycznego (w tym przypadku bez DO) rzeczywiście jest zdrowy (nie ma objawów OAB). Podobnie jak w przypadku wartości predykcyjnej dodatniej, wyniki znacząco się różnią pomiędzy ocenianymi badaniami i wynoszą 0,38 (badanie *Hashim 2006*) i 0,86 (badanie *Digesu 2003*). Niemniej wyniki te pokazują, że pewien odsetek osób (odpowiednio 62% i 14%), które w rzeczywistości mają objawy OAB i powinny być leczone, zgodnie z wynikami badania urodynamicznego są kwalifikowane jako osoby zdrowe.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.
Ocena wartości predykcyjnej ujemnej badania urodynamicznego

Badanie	Parametr	Chorzy bez DO		Wartość predykcyjna ujemna
		n (%)	N	
<i>Hashim 2006</i>	Brak OAB	243 (38,3)	635	0,38
<i>Digesu 2003</i>		2473 (86,5)	2859	0,86
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.9.5. Badanie urodynamiczne w ocenie chorego oraz badacza

U chorych w badaniu *Oh 2006* ambulatoryjne badanie urodynamiczne wykonywano trzykrotnie. Ocena badania urodynamicznego została wykonana na podstawie 10-stopniowej skali VAS, gdzie 0 oznacza „w ogóle”, a 10 stanowi wartość ekstremalną.

Niepokój chorzy za każdym razem oceniali na 3 punkty (mediana). Ponadto, przyznali oni po 4 punkty (mediana) także w przypadku bólu po każdym wykonanym badaniu. Zawstydzenie oceniano na 3-3,5 punktu (mediana), a uciążliwość na 2-3,5 punktu (najniższą wartość odnotowano w przypadku ostatniego testu). Najwyższy wynik odnotowano w przypadku znudzenia, tj. mediana wynosiła 4-5 punktów.

W ocenie badacza mediana wartości, którą określono nasilenie bólu, za każdym razem wynosiła 4. Nietolerancję oceniono natomiast na 1-2 punkty (mediana).

Szczegółowe zestawienie wyników zamieszczono poniżej.

Tabela 30.
Badanie urodynamiczne w ocenie chorego oraz badacza

Badanie	Parametr	Badanie	Mediana (zakres)	N
W ocenie chorego				
<i>Oh 2006</i>	Niepokój	Pierwsze badanie	3 (1; 4)	40
		Drugie badanie	3 (1; 6)	40
		Trzecie badanie	3 (1; 5)	40
	Ból	Pierwsze badanie	4 (1; 7)	40
		Drugie badanie	4 (0; 5)	40
		Trzecie badanie	4 (0; 6)	40
	Zawstydzenie	Pierwsze badanie	3 (0; 8)	40

Badanie	Parametr	Badanie	Mediana (zakres)	N
	Uciążliwość	Drugie badanie	3,5 (0; 9)	40
		Trzecie badanie	3 (0; 9)	40
		Pierwsze badanie	3,5 (0; 8)	40
		Drugie badanie	3 (0; 8)	40
		Trzecie badanie	2 (0; 8)	40
		Znudzenie	Pierwsze badanie	5 (0; 9)
	Drugie badanie	4,5 (0; 8)	40	
	Trzecie badanie	4 (0; 10)	40	
	W ocenie badacza			
Oh 2006	Ból	Pierwsze badanie	4 (1; 7)	40
		Drugie badanie	4 (0; 5)	40
		Trzecie badanie	4 (0; 6)	40
	Nietolerancja*	Pierwsze badanie	2 (0; 7)	40
		Drugie badanie	1 (0; 4)	40
		Trzecie badanie	1,5 (0; 6)	40
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

*p-wartość dla porównania pierwszego badania i drugiego badania wyniosła 0,006 (istotna statystycznie różnica), p-wartość dla porównania pierwszego badania z trzecim badaniem wyniosła 0,049 (istotna statystycznie różnica)

Jedynie 5% chorych chętnie powtórzyłoby badanie urodynamiczne, gdyby zaszła taka potrzeba. Zdecydowana większość chorych mogłaby zgodzić się na powtórzenie badania jedynie w pewnym stopniu (65%), natomiast 13% chorych wolałoby nie powtarzać tej procedury.

Szczegółowe zestawienie wyników znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Chęć powtórzenia badania urodynamicznego w ocenie chorego

Badanie	Pytanie	Odpowiedź chorego	n (%)	N
Oh 2006	Czy chciałby Pan/Pani powtórzyć badanie urodynamiczne, gdyby zaszła taka konieczność uzasadniona medycznie?	Nie, w ogóle	0 (0,0)	40
		Nie, nie bardzo	1 (2,5)	40
		Wolałbym/wolałabym nie	5 (12,5)	40
		W pewnym stopniu	26 (65,0)	40
		W znacznym stopniu	6 (15,0)	40
		Tak, bardzo	2 (5,0)	40
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.10. Wyniki II etapu – ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego

W badaniu *Tsai 2013* odsetek chorych z zakażeniem dolnych dróg moczowych po przebyciu badania urodynamicznego wynosił 19,5%. Natomiast bakteriomocz wystąpił u 8,8%, 6,2%, 3,6%, 3,4% i 8,4% odpowiednio w badaniach *Yenilmez 2009*, *Choe 2007*, *Tong 2005*, *Ku 2004* oraz *Yip 2004*. Objawy bakteriomoczu odczuwało jedynie 0,5% chorych z badań *Tong 2005* i *Ku 2004*, a także 1,8% chorych z badania *Choe 2007*. Na większe ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg moczowych lub bakteriomoczu istotnie statystyczny wpływ miały następujące czynniki, tj. poród naturalny, zakażenie dróg moczowych przed wykonaniem badania urodynamicznego oraz cukrzyca.

Ponadto w badaniu *Yenilmez 2009* u chorych po badaniu urodynamicznym występował krwimocz (ogółem u 24,0% chorych, w tym nasileniu ciężkim u 2,9%), ropomocz (29,4%), dyzuria (ogółem u 37,7%, o nasileniu ciężkim u 2,5%), gorączka z leukocyturią (2,5%), ból (ogółem u 27,0%, o nasileniu ciężkim u 2,0%) oraz ostry zastój moczu (2,5%). U 5,4% chorych konieczna była hospitalizacja. Ból po odbyciu badania urodynamicznego raportowano także w badaniu *Ku 2004*. Połowa chorych oceniła go na co najmniej 3 punkty w skali od 0 do 10, 3,4% chorych na więcej niż 6 punktów, a 18,3% wcale nie odczuwało bólu. W pozostałych badaniach omawiane powikłania nie wystąpiły lub nie były raportowane (podano jedynie, że nie wystąpiła dyzuria w ciężkim nasileniu lub zastój moczu). Mogły one jednak wystąpić później, gdyż okres obserwacji w badaniach był krótki (maksymalnie 7 dni). Należy mieć na uwadze, że wysoki odsetek powikłań w badaniu *Yenilmez 2009* mógł być spowodowany tym, że ponad 46% badanych stanowili chorzy z cukrzycą. Należy jednak podkreślić, że cukrzyca insulinozależna, której częstym powikłaniem są zmiany neurologiczne, jest jednym z czynników ryzyka rozwoju zespołu nadreaktywnego pęcherza [39]. Chorzy na OAB cierpiący jednocześnie na cukrzycę stanowią zatem część populacji docelowej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki.

Wyniki n (%)									
Badanie	Zakażenie dróg moczowych	Bakteriomocz	Krwiomocz	Dyzuria	Ropomocz	Gorączka	Ból	Zastój moczu	Hospitalizacja
<i>Ku 2004</i>	n/d	7 (3,4) Objawowy bakteriomocz: 1 (0,5)	n/d	Nasilenie ciężkie: 0 (0,0)	n/d	n/d	Wynik = 0: 38 (18,3) Wynik ≥ 3: 104 (50,0) Wynik > 6: 7 (3,4) Wynik ≥ 9: 0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Yip 2004</i>	n/d	67 (8,4)**	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

*u 19 chorych (7,3%) zakażenie dróg moczowych było obecne przed badaniem urodynamicznym, jednak badanie wykonywano dopiero po wyleczeniu zakażenia; u chorych, u których wystąpiło zakażenie dróg moczowych po badaniu urodynamicznym odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z zakażeniem przed badaniem w porównaniu z chorymi, u których nie wystąpiło zakażenie po badaniu urodynamicznym (21,6% vs 3,8%)

* u 11 chorych (5,2%) bakteriomocz był obecny przed badaniem urodynamicznym, jednak badanie wykonywano dopiero po wyleczeniu zakażenia; u chorych, u których wystąpiło UTI po badaniu urodynamicznym odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych z UTI przed badaniem w porównaniu z chorymi, u których nie wystąpiło UTI po badaniu urodynamicznym (16,4% vs 4,3%)

6.11. Wyniki III etapu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w leczeniu OAB

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia u chorych na OAB niepotwierdzonym badaniem urodynamicznym włączono przeglądy systematyczne z metaanalizami oraz, dodatkowo, w celu oceny jakości życia u chorych, badania pierwotne.

6.11.1. Przeglądy systematyczne (ocena skuteczności solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia)

Ocena skuteczności solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia została oceniona na podstawie wyników dwóch przeglądów systematycznych (*Buser 2012* i *Luo 2012*).

W ramach analizy skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ liczba mikcji;
- ⊕ nietrzymanie moczu;
- ⊕ naglące parcie na mocz;
- ⊕ nietrzymanie moczu z parcia naglącego;
- ⊕ liczba mikcji nocnych;
- ⊕ objętość wydalonego moczu w czasie mikcji.

W większości badań włączonych do przeglądów systematycznych wyniki dla porównania SOL vs PLC raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

6.11.1.1. Liczba mikcji

U chorych otrzymujących SOL liczba mikcji na dobę była niższa w porównaniu do chorych stosujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i wyniku dla SOL w dawce 5 mg oraz 10 mg.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 33.
Średnia zmiana liczby mikcji na dobę

Publikacja	Punkt końcowy	Dawka SOL	MD (95% CI)	IS
<i>Luo 2012</i>	Zmiana liczby mikcji na dobę	Ogółem	-1,07 (-1,39; -0,76)	TAK
<i>Buser 2012</i>		5 mg	-0,85 (-1,20; -0,51)	TAK
		10 mg	-1,10 (-1,32; -0,87)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.11.1.2. Nietrzymanie moczu

Epizody nietrzymania moczu w ciągu doby występowały rzadziej w przypadku chorych stosujących SOL w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i wyniku dla SOL w dawce 5 mg oraz 10 mg różnica między grupami była istotna statystycznie.

Odnaleziono dane [7], zgodnie z którymi za znaczącą odpowiedź przyjmuje się poprawę w zakresie nietrzymania moczu wyrażoną jako co najmniej 50% redukcja nietrzymania moczu. Ze względu na fakt, że w przeglądach podano różnicę średnich dla porównania SOL i PLC oraz nie podano wartości początkowych dla grup, nie jest możliwe odniesienie się do istotności klinicznej wyników zgodnie z informacją zamieszczoną powyżej.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 34.
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę

Publikacja	Punkt końcowy	Dawka SOL	MD (95% CI)	IS
<i>Luo 2012*</i>	Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę	Ogółem	-0,51 (-0,76; -0,26)	TAK
<i>Buser 2012</i>		5 mg	-0,67 (-0,98; -0,36)	TAK
		10 mg	-0,70 (-0,90; -0,51)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

*w badaniu wykres, na którym zamieszczono dane, odnosił się do nietrzymania moczu z parcia naglącego, jednak opis wykresu wskazywał jednoznacznie, że dane odnoszą się do nietrzymania moczu

6.11.1.3. Naglące parcie na mocz

Epizody naglącego parcia na mocz w ciągu doby występowały istotnie statystycznie rzadziej w przypadku chorych stosujących SOL w porównaniu do grupy otrzymującej PLC. Różnica

między grupami była znamienne statystycznie zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i wyników dla poszczególnych dawek SOL.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 35.
Średnia zmiana liczby epizodów naglącego parcia na mocz na dobę

Publikacja	Punkt końcowy	Dawka SOL	MD (95% CI)	IS
<i>Luo 2012</i>	Zmiana liczby epizodów naglącego parcia na mocz na dobę	Ogółem	-1,08 (-1,31; -0,85)	TAK
<i>Buser 2012</i>		5 mg	-1,11 (-1,41; -0,81)	TAK
		10 mg	-1,28 (-1,49; -1,07)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.11.1.4. Nietrzymanie moczu z parcia naglącego

Zarówno w przypadku wyniku ogółem, jak i wyników dla SOL w dawce 5 mg i SOL w dawce 10 mg epizody nietrzymania moczu z parcia naglącego występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej SOL w porównaniu do grupy otrzymującej PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 36.
Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę

Publikacja	Punkt końcowy	Dawka SOL	MD (95% CI)	IS
<i>Luo 2012</i>	Zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę	Ogółem	-0,54 (-0,88; -0,20)	TAK
<i>Buser 2012</i>		5 mg	-0,65 (-0,96; -0,34)	TAK
		10 mg	-0,78 (-1,01; -0,56)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.11.1.5. Liczba mikcji nocnych

W grupie chorych stosujących SOL średnia liczba mikcji nocnych w ciągu doby była mniejsza w porównaniu do chorych stosujących PLC. Różnica między grupami była znamienne statystycznie w przypadku wyniku ogółem oraz wyniku dla SOL w dawce 10 mg. Dla SOL w dawce 5 mg nie odnotowano istotnej statycznie różnicy względem PLC.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 37.
Średnia zmiana liczby mikcji nocnych na dobę

Publikacja	Punkt końcowy	Dawka SOL	MD (95% CI)	IS
<i>Luo 2012</i>	Zmiana liczby mikcji nocnych na dobę	Ogółem	-0,14 (-0,25; -0,04)	TAK
<i>Buser 2012</i>		5 mg	-0,10 (-0,23; 0,03)	NIE
		10 mg	-0,17 (-0,25; -0,08)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.11.1.6. Objętość wydalonego moczu w czasie mikcji

W przypadku chorych stosujących SOL odnotowano istotnie statystycznie większy wzrost objętości oddanego moczu w czasie mikcji w porównaniu do chorych otrzymujących PLC.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 38.
Średnia zmiana objętości wydalonego moczu w czasie mikcji

Publikacja	Punkt końcowy	Dawka SOL	MD (95% CI)	IS
<i>Luo 2012</i>	Zmiana objętości wydalonego moczu w czasie mikcji	Ogółem	28,78 (23,70; 33,86)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

6.11.2. Przeglądy systematyczne (ocena bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia)

Ocena bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia została przeprowadzona na podstawie wyników dwóch przeglądów systematycznych (*Buser 2012* i *Luo 2012*).

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- ⊕ zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊕ widzenie niewyraźne;
- ⊕ suchość w ustach;
- ⊕ zaparcia.

W większości badań włączonych do przeglądów systematycznych wyniki dla porównania SOL vs PLC raportowano dla okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni.

6.11.2.1. Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statycznie częściej w przypadku chorych stosujących SOL w dawce 5 mg lub SOL w dawce 10 mg w porównaniu do chorych otrzymujących PLC.

Suchość w ustach, zaparcia i niewyraźne widzenie były głównymi zdarzeniami niepożądanymi ocenianymi w odnalezionych przeglądach systematycznych w ramach porównania bezpieczeństwa solifenacyny z brakiem leczenia.

Widzenie niewyraźne, suchość w ustach i zaparcia odnotowano częściej w grupie chorych stosujących SOL w porównaniu do chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była znamienna statycznie. Należy jednak podkreślić, że zdarzenia te są znanymi działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem leków antymuskarynowych. Według danych przedstawionych w przeglądzie systematycznym *Luo 2012* żadne z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do zwiększenia odsetka chorych, którzy przerwali udział w badaniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Publikacja	Punkt końcowy	Dawka SOL	MD/OR (95% CI)	IS
<i>Luo 2012</i>	Widzenie niewyraźne	Ogółem	OR=2,15 (1,36; 3,41)	TAK
	Suchość w ustach		OR=5,57 (4,24; 7,32)	TAK
	Zaparcia		OR=2,87 (2,10; 3,92)	TAK
<i>Buser 2012</i>	Zdarzenia niepożądane ogółem	5 mg	MD=0,50 (0,19; 0,85)	TAK
		10 mg	MD=1,32 (0,99; 1,70)	TAK
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna				

*dane odczytane z wykresu

6.11.3. Badania pierwotne (ocena wpływu solifenacyny na jakość życia w porównaniu z brakiem leczenia)

Jakość życia chorych po zastosowaniu solifenacyny w porównaniu z placebo została oceniona na podstawie trzech badań randomizowanych tj. badania *VIBRANT* (publikacja *Crosby 2011*), *VENUS* (publikacja *Serefs 2010*) i *Yamaguchi 2007*.

W ramach analizy jakości życia oceniano następujące punkty końcowe w czasie 12 tygodni:

- ⊕ zmiana wyniku w skali KHQ względem wartości początkowych;
- ⊕ zmiana wyniku w skali OAB-q względem wartości początkowych.

6.11.3.1. Jakość życia w skali KHQ

Zarówno w przypadku ogólnego stanu zdrowia, jak i wpływu na nietrzymanie moczu, ograniczeń w pełnieniu roli, ograniczeń sprawności fizycznej, ograniczeń społecznych, relacji osobistych, emocji, snu/energii oraz nasilenia objawów, w przypadku chorych stosujących SOL w dawce 5 mg oraz 10 mg odnotowano większe średnie zmniejszenie wyniku w skali KHQ względem wartości początkowych. Oznacza to, że u chorych stosujących SOL wykazano większą poprawę jakości życia w porównaniu do chorych w grupie PLC. Różnice między grupami były istotne statycznie. Jedynie w przypadku średniej zmiany wyniku dla ogólnego stanu zdrowia dla SOL w dawce 10 mg i średniej zmiany wyniku dla relacji osobistych dla SOL w dawce 5 mg nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Należy także podkreślić, iż z wyjątkiem wyników, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami oraz wyniku dla ogólnego stanu zdrowia dla SOL w dawce 5 mg, średnia zmiana wyniku w skali KHQ względem wartości początkowych wynosiła powyżej 5 punktów, co oznacza, że zmiana ta była istotna klinicznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 40.
Ocena jakości życia w skali KHQ w czasie 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Dawka SOL	SOL		PLC		MD (95% CI)	IS	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
Zmiana wyniku w skali KHQ względem wartości początkowych									
Yamaguchi 2007	Ogólny stan zdrowia*	5 mg	-4,4 (b/d)	383	-0,7 (b/d)	395	-3,7 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-3,4 (b/d)	371	-0,7 (b/d)	395	-2,7 (b/d)	NIE p>0,05	
	Wpływ na nietrzymanie moczu*	5 mg	-21,8 (b/d)	383	-8,6 (b/d)	395	-13,2 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-20,6 (b/d)	371	-8,6 (b/d)	395	-12,0 (b/d)	TAK p<0,05	
	Ograniczenia w pełnieniu roli*	5 mg	-16,2 (b/d)	383	-7,8 (b/d)	395	-8,4 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-18,4 (b/d)	371	-7,8 (b/d)	395	-10,6 (b/d)	TAK p<0,05	
	Ograniczenia sprawności fizycznej*	5 mg	-16,1 (b/d)	383	-7,4 (b/d)	395	-8,7 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-18,0 (b/d)	371	-7,4 (b/d)	395	-10,6 (b/d)	TAK p<0,05	
	Ograniczenia społeczne*	5 mg	-9,3 (b/d)	383	-5,6 (b/d)	395	-3,7 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-10,9 (b/d)	371	-5,6 (b/d)	395	-5,3 (b/d)	TAK p<0,05	
	Relacje osobiste*	5 mg	-4,0 (b/d)	383	-1,5 (b/d)	395	-2,5 (b/d)	NIE p>0,05	
		10 mg	-6,8 (b/d)	371	-1,5 (b/d)	395	-5,3 (b/d)	TAK p<0,05	
	Emocje*	5 mg	-17,3 (b/d)	383	-9,2 (b/d)	395	-8,1 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-21,1 (b/d)	371	-9,2 (b/d)	395	-11,9 (b/d)	TAK p<0,05	
	Sen/energia*	5 mg	-13,4 (b/d)	383	-7,8 (b/d)	395	-5,6 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-15,4 (b/d)	371	-7,8 (b/d)	395	-7,6 (b/d)	TAK p<0,05	
	Nasilenie objawów*	5 mg	-14,6 (b/d)	383	-6,2 (b/d)	395	-8,4 (b/d)	TAK p<0,05	
		10 mg	-16,9 (b/d)	371	-6,2 (b/d)	395	-10,7 (b/d)	TAK p<0,05	
	GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*średnie odczytano z wykresów

6.11.3.2. Jakość życia w skali OAB-q

Jakość życia w skali OAB-q oceniono na podstawie dwóch badań randomizowanych (*VIBRANT* i *VENUS*), jednak przeprowadzenie metaanalizy ich wyników nie było możliwe, ponieważ w publikacji do jednego z badań nie podano wartości odchyłeń standardowych.

W grupie chorych stosujących SOL średni wzrost całkowitego wyniku w skali OAB-q oraz średni wzrost wyników w ramach poszczególnych domen tej skali (radzenie sobie ze stresem, niepokój, trudności w zasypianiu, relacje społeczne) był większy w porównaniu do grupy chorych otrzymującej PLC, co wskazuje na wpływ solifenacyny na poprawę jakości życia chorych. Różnice między grupami były znamienne statystycznie. Jedynie w przypadku zmiany wyniku dla relacji społecznych u chorych uczestniczących w badaniu *VENUS* nie odnotowano istotnej statycznie różnicy w porównaniu do grupy PLC.

Zarówno w przypadku chorych uczestniczących w badaniu *VIBRANT*, jak i chorych w badaniu *VENUS* w grupie SOL średnia poprawa wyniku w skali OAB-q (wynik ogółem i wszystkie domeny) względem wartości początkowych wynosiła powyżej 10 punktów, co oznacza, że zmiana ta była istotna klinicznie.

W poniższej tabeli znajdują się szczegółowe dane.

Tabela 41.
Ocena jakości życia w skali OAB-q w czasie 12 tygodni

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	SOL		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali OAB-q względem wartości początkowych*							
<i>VIBRANT</i> (Crosby 2011)	Całkowity wynik	25,3 (b/d)	377	16,7 (b/d)	374	-8,0 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>VENUS</i> (SereIs 2010)		22,6 (20,59)	357	17,2 (24,51)	350	5,40 (2,06; 8,74)	TAK
<i>VIBRANT</i> (Crosby 2011)	Radzenie sobie ze stresem	28,5 (b/d)	377	18,6 (b/d)	374	-9,4 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>VENUS</i> (SereIs 2010)		24,9 (23,81)	357	19,4 (28,81)	350	5,50 (1,60; 9,40)	TAK
<i>VIBRANT</i> (Crosby 2011)	Niepokój	29,2 (b/d)	377	19,3 (b/d)	374	-9,8 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>VENUS</i> (SereIs 2010)		28,4 (25,89)	357	20,3 (26,75)	350	8,10 (4,22; 11,98)	TAK
<i>VIBRANT</i> (Crosby 2011)	Trudności w zasypianiu	26,6 (b/d)	377	17,4 (b/d)	374	-7,3 (b/d)	TAK p<0,0001

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	SOL		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>VENUS (Serefs 2010)</i>		22,2 (26,07)	357	16,8 (27,69)	350	5,40 (1,43; 9,37)	TAK
<i>VIBRANT (Crosby 2011)</i>	Relacje społeczne	13,6 (b/d)	377	9,3 (b/d)	374	-4,3 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>VENUS (Serefs 2010)</i>		11,0 (19,46)	357	9,7 (20,39)	350	1,30 (-1,64; 4,24)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna							

*w badaniu *VENUS* SD obliczono na podstawie przedziałów ufności odczytanych z wykresów

6.12. Wyniki IV etapu – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

W ramach IV etapu wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB DO (-) (bez nadczynności mięśnia wypieracza). Ocenę tę wykonano na podstawie badania jednoramiennego *Tanaka 2010*, w którym oceniano skuteczność solifenacyny w zależności od obecności DO w porównaniu z wartościami początkowymi. Wyniki oceniano przed rozpoczęciem leczenia oraz po 12 tygodniach trwania terapii. Wyniki przed rozpoczęciem leczenia są zatem odzwierciedleniem stanu chorego nieleczzonego. W związku z tym badanie to dostarcza porównania skuteczności leczenia SOL względem braku leczenia.

Dodatkowo przedstawiono wyniki dla chorych na OAB DO (+). Charakter wyników dla tych chorych jest jedynie poglądowy.

6.12.1. Skuteczność solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

Skuteczność solifenacyny u chorych OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia (wartościami początkowymi) została oceniona na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego *Tanaka 2010*. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla chorych na OAB DO (+).

W ramach analizy skuteczności oceniano w czasie 12 tygodni wynik według kwestionariusza OABSS.

6.12.1.1. Wynik według kwestionariusza OABSS

Zarówno w podgrupie chorych bez stwierdzonej obecności DO, jak i w podgrupie chorych z obecnością DO, po 12 tygodniach leczenia odnotowano istotną statystycznie poprawę we wszystkich domenach kwestionariusza OABSS (mikcje w ciągu dnia, mikcje nocne, parcie na mocz, nietrzymanie moczu z parcia naglącego, wynik całkowity) w porównaniu z wartościami początkowymi.

Na podstawie tych danych można wnioskować, że solifenacyna jest lekiem skutecznym u chorych na OAB zarówno bez obecności DO stwierdzonej w badaniach urodynamicznych, jak i ze stwierdzoną obecnością DO. W związku z tym konieczność wykonywania badań urodynamicznych przed podaniem solifenacyny wydaje się nieuzasadniona. Należy dodać, że chorych z obecnością DO cechuje wyższy stopień zaawansowania choroby, jednak mimo to solifenacyna istotnie statystycznie poprawia ich stan w porównaniu z wartościami początkowymi. W przypadku chorych DO (-) nasilenie objawów może być słabsze, jednak są one także uciążliwe i mogą być skutecznie leczone solifenacyną.

Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Wynik według kwestionariusza OABSS po 12 tygodniach leczenia

Badanie	Punkt końcowy	SOL 5 mg					SOL 5 mg				
		OAB DO (+)					OAB DO (-)				
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Wynik według kwestionariusza OABSS											
<i>Tanaka 2010</i>	Mikcje w ciągu dnia	1,0 (0,6)	33	0,7 (0,6)	33	TAK p<0,05	0,9 (0,5)	19	0,4 (0,5)	19	TAK p<0,01
	Mikcje w nocy	2,6 (0,7)	33	2,2 (1,0)	33	TAK p<0,05	1,8 (1,1)	19	1,1 (0,9)	19	TAK p<0,01
	Parcie na mocz	3,5 (1,5)	33	1,5 (1,8)	33	TAK p<0,001	1,9 (1,8)	19	0,3 (0,6)	19	TAK p<0,01
	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	2,3 (2,0)	33	1,0 (1,6)	33	TAK p<0,001	1,2 (1,7)	19	0,3 (0,6)	19	TAK p<0,05

Badanie	Punkt końcowy	SOL 5 mg					SOL 5 mg				
		OAB DO (+)					OAB DO (-)				
		Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS	Wartość początkowa		Wartość końcowa		IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
	Wynik całkowity	9,4 (3,1)	33	5,5 (3,3)	33	TAK p<0,001	5,9 (3,2)	19	2,1 (1,8)	19	TAK p<0,001
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna											

6.12.2. Bezpieczeństwo solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

Nie odnaleziono wyników dotyczących bezpieczeństwa solifenacyny wyłącznie dla podgrupy chorych na OAB DO (-), dlatego profil bezpieczeństwa postanowiono ocenić na podstawie badania włączonego do analizy skuteczności, tj. badania *Tanaka 2010*. Bezpieczeństwo SOL w badaniu *Tanaka 2010* oceniano u wszystkich chorych ogółem, niezależnie od obecności DO, w związku z czym można założyć, że zdarzenia niepożądane występują ze zbliżoną częstością u chorych bez obecności DO oraz z DO. Zdecydowano zatem o przedstawieniu w analizie danych dotyczących bezpieczeństwa ogółem (w obu podgrupach łącznie).

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe w czasie 12 tygodni:

- ⊕ suchość w ustach.

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

6.12.2.1. Suchość w ustach

W czasie trwania badania u chorych stosujących SOL wykazano istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania suchości w ustach. Należy zauważyć, że po 12 tygodniach leczenia u żadnego chorego nie odnotowano występowania suchości w ustach o ciężkim nasileniu. Ponadto zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu jedynie u 17,3% chorych wystąpiła suchość w ustach o umiarkowanym nasileniu wymagająca zastosowania środków pomocniczych (np. płyn do ust), a żaden z chorych uczestniczących w badaniu nie przerwał stosowania SOL z uwagi na wystąpienie suchości w ustach.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 43.
Częstość występowania suchości w ustach po 12 tygodniach leczenia

Badanie	Punkt końcowy	SOL 5 mg			
		Wartość początkowa		Wartość końcowa	
		n (%)	N	n (%)	N
Suchość w ustach					
<i>Tanaka 2010</i>	Ogółem	15 (28,8)	52	29 (55,8)	52
	O łagodnym nasileniu	12 (23,1)	52	20 (38,5)	52
	O umiarkowanym nasileniu	3 (5,8)	52	9 (17,3)	52
	O ciężkim nasileniu	0 (0,0)	52	0 (0,0)	52
	Częstość występowania inna niż zwykle	10 (19,2)	52	21 (40,4)	52
	Zwykła częstość występowania	5 (9,6)	52	8 (15,4)	52
GRADE: jakość danych – średnia, waga punktu końcowego – krytyczna					

*zmiana istotna statystycznie

6.13. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa solifenacyny

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa solifenacyny została przeprowadzona na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ ChPL Vesicare®;
- ⊕ FDA 2015;
- ⊕ dane ADRreports.

6.13.1. Analiza bezpieczeństwa solifenacyny przedstawiona w ChPL

6.13.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia solifenacyną należy uwzględnić inne przyczyny występowania częstomoczności np. niewydolność serca, choroby nerek. W przypadku zakażenia układu moczowego należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

Produkt leczniczy Vesicare® należy stosować ostrożnie u chorych, u których odnotowano:

- ⊕ istotne klinicznie zwężenie drogi odpływu moczu z pęcherza z ryzykiem zatrzymania moczu;
- ⊕ zaburzenia drożności przewodu pokarmowego;
- ⊕ ryzyko zwolnionej perystaltyki przewodu pokarmowego;
- ⊕ ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml) – nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- ⊕ umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (7 do 9 w klasyfikacji Child-Pugh) – nie należy stosować dawki większej niż 5 mg;
- ⊕ jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4, np. ketokonazolu;
- ⊕ przepuklinę rozworu przełykowego/refluks żołądkowo-przełykowy i/lub jednoczesne przyjmowanie leków mogących spowodować zapalenie przełyku lub jego zaostrzenie (takie jak bisfosfoniany);
- ⊕ neuropatię autonomicznego układu nerwowego.

U chorych, u których występowały czynniki ryzyka, takie jak wcześniej stwierdzony zespół wydłużonego odstępu QT i hipokaliemia, obserwowano wydłużenie odstępu QT oraz *Torsade de Pointes*.

Bezpieczeństwo i skuteczność solifenacyny u chorych z nadreaktywnością wypieracza pochodzenia neurogennego nie zostały dotąd ustalone.

Lek nie powinien być stosowany u chorych z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

W przypadku niektórych chorych przyjmujących bursztynian solifenacyny obserwowano obrzęk naczynioruchowy z obrzękiem dróg oddechowych. Jeżeli u chorego wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i/lub stosowne środki zaradcze.

U niektórych chorych leczonych bursztynianem solifenacyny obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznej. Jeżeli u chorego rozwinie się reakcja anafilaktyczna, należy przerwać leczenie bursztynianem solifenacyny i wdrożyć odpowiednie leczenie i/lub stosowne środki zaradcze.

6.16.1.2. Częstość występowania działań niepożądanych

W wyniku farmakologicznego działania solifenacyny, produkt leczniczy Vesicare® może powodować cholinolityczne działania niepożądane, na ogół o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu. Częstość występowania cholinolitycznych działań niepożądanych jest zależna od dawki.

Najczęściej zgłaszaną reakcją niepożądaną w czasie przyjmowania solifenacyny było uczucie suchości w jamie ustnej, występujące u 11% chorych przyjmujących dawkę 5 mg solifenacyny bursztynianu raz na dobę, u 22% chorych przyjmujących dawkę 10 mg raz na dobę i u 4% chorych otrzymujących placebo. Nasilenie uczucia suchości w jamie ustnej było na ogół niewielkie i jedynie sporadycznie było przyczyną przerwania terapii. Współpraca chorych w zakresie przestrzegania zaleceń była bardzo dobra (około 99%), zaś około 90% chorych leczonych solifenacyną ukończyło badanie obejmujące 12 tygodni leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane u chorych leczonych produktem leczniczym Vesicare®. Częstość ich występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 44.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vesicare®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia układu moczowego, zapalenie pęcherza moczowego	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna*	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt*, hiperkaliemia*	Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Omamy*, splątanie*	Bardzo rzadko
	Majaczenie*	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Senność, zaburzenia smaku	Niezbyt często
	Zawroty głowy*, ból głowy*	Rzadko
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie	Często
	Zespół suchego oka	Niezbyt często
	Jaskra*	Częstość nieznana

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	<i>Torsade de Pointes</i> *, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie*	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Suchość w jamie nosowej	Niezbyt często
	Dysfonia*	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Bardzo często
	Zaparcia, nudności, niestrawność, bóle brzucha	Często
	Refluks żołądkowo-przełykowy, suchość w gardle	Niezbyt często
	Niedrożność okrężnicy, zaklinowanie stolca, wymioty*	Rzadko
	Niedrożność jelita*, dyskomfort w jamie brzusznej*	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby*, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby*	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Suchość skóry	Niezbyt często
	Świąd*, wysypka*	Rzadko
	Rumień wielopostaciowy*, pokrzywka*, obrzęk naczynioruchowy*	Bardzo rzadko
	Złuszczające zapalenie skóry*	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie mięśni*	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Trudności w oddawaniu moczu	Niezbyt często
	Zatrzymanie moczu	Rzadko
	Zaburzenia czynności nerek*	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, obrzęki obwodowe	Niezbyt często

* obserwowane po wprowadzeniu do obrotu

6.13.2. Analiza bezpieczeństwa solifenacyny przedstawiona w dokumencie wydanym przez FDA

6.13.2.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne

Wśród chorych stosujących solifenacynę zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego w obrębie twarzy, warg, języka i/lub krtani. W części przypadków obrzęk występował po pierwszej dawce leku. Obrzęk naczynioruchowy związany z opuchlizną w obrębie górnych

dróg oddechowych może zagrażać życiu. Jeśli u chorego występuje obrzęk w obrębie języka, gardła dolnego lub krtani należy niezwłocznie przerwać stosowanie solifenacyny i wprowadzić odpowiednie leczenie lub środki niezbędne do zapewnienia drożności dróg oddechowych.

Reakcje anafilaktyczne u chorych leczonych solifenacyną zgłaszano rzadko. Solifenacyna nie powinna być stosowana u chorych, u których występuje znana lub podejrzewana nadwrażliwość na solifenacynę. U chorych, u których wystąpi reakcja anafilaktyczna należy przerwać leczenie solifenacyną i wdrożyć odpowiednią terapię lub środki.

Zatrzymanie moczu

Solifenacyna, podobnie jak inne leki antycholinergiczne, należy stosować z ostrożnością u chorych z istotną klinicznie niedrożnością odpływu pęcherza moczowego z uwagi na występowanie ryzyka zatrzymania moczu.

Zaburzenia żołądka i jelit

Należy zachować ostrożność stosując solifenacynę u chorych, u których występuje zwolniona perystaltyka przewodu pokarmowego.

Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy

Solifenacyna wykazuje antycholinergiczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Może powodować m.in. w ból głowy, dezorientację, halucynacje i senność. Chorzy powinni być monitorowani pod kątem objawów antycholinergicznych, zwłaszcza w chwili rozpoczęcia leczenia lub po zwiększeniu dawki. Do czasu poznania wpływu produktu leczniczego Vesicare® na chorego nie powinien on obsługiwać ciężkiego sprzętu lub prowadzić samochodu. Jeśli u chorego wystąpi wpływ antycholinergiczny na ośrodkowy układ nerwowy, należy zmniejszyć dawkę leku lub rozważyć przerwanie leczenia.

Jaskra z wąskim kątem przesączania

Należy zachować ostrożność stosując solifenacynę u chorych na jaskrę z wąskim kątem przesączania.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, stosując solifenacynę u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest zalecane stosowanie solifenacyny w dawkach powyżej 5 mg u chorych, u których występuje upośledzenie czynności wątroby o umiarkowanym nasileniu. Produkt leczniczy Vesicare® nie jest zalecany u chorych z uszkodzeniem wątroby o ciężkim nasileniu.

Upośledzenie czynności nerek

Należy zachować ostrożność stosując solifenacynę u chorych z upośledzeniem czynności nerek. Nie jest zalecane stosowanie solifenacyny w dawkach powyżej 5 mg u chorych z upośledzeniem czynności nerek o ciężkim nasileniu (klirens kreatyniny <30 ml/min).

Wrodzone lub nabyte wydłużenie odcinka QT

W badaniu klinicznym w którym uczestniczyło 76 zdrowych kobiet wydłużenie odcinka QT występowało rzadziej przy zastosowaniu dawki 10 mg solifenacyny niż dla dawki 30 mg. Należy wziąć pod uwagę wpływ solifenacyny na długość odcinka QT, przypisując solifenacynę u chorych z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie oraz u chorych stosujących inne leki wydłużające odcinek QT.

6.13.2.2. Częstość występowania działań niepożądanych

Produkt leczniczy Vesicare® oceniano pod kątem bezpieczeństwa u 1811 chorych uczestniczących w randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Do spodziewanych działań niepożądanych leków antymuskarynowych należą: suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia widzenia (zaburzenia akomodacji), zatrzymanie moczu, suchość oczu. Częstość występowania suchości w ustach i zaparcie była wyższa w grupie stosującej solifenacynę w dawce 10 mg w porównaniu do chorych otrzymujących dawkę 5 mg. W czterech badaniach klinicznych trwających 12 tygodni zaleganie mas kałowych o ciężkim nasileniu oraz niedrożność okrężnicy i niedrożność jelit odnotowano u 1 chorego (każde ze zdarzeń), a wszystkie dotyczyły chorych stosujących solifenacynę w dawce 10 mg. Obrzęk naczynioruchowy wystąpił u 1 chorego stosującego solifenacynę w dawce 5 mg. Częstość występowania oraz nasilenie zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych stosujących solifenacynę przez 12 tygodni oraz u chorych otrzymujących leczenie do 12 miesięcy. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia była suchość w ustach (1,5% chorych).

W badaniach klinicznych dla solifenacyny uczestniczyło łącznie 578 chorych stosujących dawkę 5 mg i 1233 chorych stosujących dawkę 10 mg solifenacyny oraz 1216 chorych otrzymujących placebo. W grupie SOL 5 mg najczęściej (>4%) występowały: suchość w ustach (10,9%) oraz zaparcia (5,4%). W grupie stosującej SOL w dawce 10 mg u >4% chorych występowały: suchość w ustach (27,6%), zaparcia (13,4%), zakażenia dróg moczowych (4,8%) oraz zaburzenia widzenia (4,8%). W grupie PLC najczęściej odnotowywano suchość w ustach (4,2%).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie następujących zdarzeń: obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy z niedrożnością dróg oddechowych, wysypka, świąd, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, ból głowy, dezorientacja, halucynacje, majaczenie, senność, wydłużenie odcinka QT, *Torsade de Pointes*, migotanie przedsionków, częstoskurcz, kołatanie serca, zaburzenia wątroby (nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby tj. stężenia aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej i glutamylotransferazy), upośledzenie czynności nerek, zmniejszenie łaknienia, hiperkaliemia, złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, jaskra, choroba refleksowa przełyku, niedrożność jelit, dysfonia i osłabienie mięśni.

6.13.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ADRReports

W Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do września 2015 roku. Poniżej przedstawiono dane dla 2 597 chorych leczonych solifenacyną. Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia nerek i dróg moczowych, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia w badaniach diagnostycznych, zaburzenia psychiczne, zaburzenia w obrębie oka i zaburzenia serca.

Tabela 45.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych solifenacyną

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	191
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	59
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	25

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia układu immunologicznego	41
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	110
Zaburzenia psychiczne	255
Zaburzenia układu nerwowego	531
Zaburzenia w obrębie oka	247
Zaburzenia ucha i błędnika	24
Zaburzenia serca	217
Zaburzenia naczyniowe	103
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	185
Zaburzenia żołądka i jelit	562
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	57
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	182
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	135
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	514
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	8
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	43
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	619
Badania diagnostyczne	265
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	356
Uwarunkowania społeczne	35
Procedury medyczne i chirurgiczne	164

6.13.4. Podsumowanie dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z dokumentami włączonymi do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w czasie leczenia solifenacyną są zaburzenia żołądka i jelit (szczególnie suchość w ustach), zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu nerwowego. Wiele tych zdarzeń niepożądanych to zdarzenia typowe dla działania leków antymuskarynowych.

7. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- ⊕ ze względu na brak adekwatnych badań dla populacji docelowej (OAB) oceniających profil bezpieczeństwa badania urodynamicznego, przeprowadzono II etap przeglądu systematycznego, do którego włączano badania, w których udział brały osoby skierowane na badanie urodynamiczne z dowolnej przyczyny (z powodu objawów ze strony dolnych dróg moczowych);
- ⊕ w celu zawężenia analizy do jak najlepszych dowodów naukowych, w I i II etapie przeglądu systematycznego zastosowano ograniczenie wielkości badań, odpowiednio do co najmniej 500 i co najmniej 200 osób (ograniczenia nie stosowano w przypadku badań oceniających odczucia chorego w czasie badania urodynamicznego). Ponadto w II etapie włączano jedynie badania opublikowane w 2000 r. lub później. Jest to związane z tym, że standardy wykonywania badania urodynamicznego zmieniają się z czasem, zatem stwierdzono, że zasadnym jest ocenianie jedynie badań, w których standardy te były jak najbardziej zbliżone do dzisiejszych;
- ⊕ w IV etapie przeglądu włączono tylko 1 badanie oceniające skuteczność solifenacyny u chorych na OAB DO (+) oraz OAB DO (-) – bezpieczeństwo oceniano łącznie u chorych na OAB DO (+) oraz OAB DO (-);
- ⊕ nie było możliwe przeprowadzenie metaanalizy wyników badań pierwotnych wykorzystanych do oceny jakości życia u chorych leczonych solifenacyną lub nieleczonych (badania *VIBRANT* i *VENUS*), ponieważ w publikacji do jednego z badań nie podano wartości odchyłeń standardowych;
- ⊕ nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących efektywności praktycznej solifenacyny w porównaniu z placebo u chorych, u których nie wykonano badania urodynamicznego. Jednak zgodnie z uwagami MZ zawartymi w piśmie PLR.4600.2383.2015.2.KWA, uwzględniono obserwacyjne jednoramienne badanie *Parks 2015*. Publikacja ta nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia, jednak uwzględniono ją w ramach uzupełniającej oceny efektywności praktycznej solifenacyny, przy czym w publikacji tej oceniano głównie wpływ leczenia SOL na suchość w ustach.

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej wykonano 4 etapy przeglądu systematycznego:

- ⊕ etap I – ocena przydatności badania urodynamicznego w diagnostyce OAB;

- ⊕ etap II – ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego, niezależnie od wskazania z powodu którego chorzy są kierowani na badanie urodynamiczne;
- ⊕ etap III – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia w populacji chorych na OAB, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego (rozpoznanie wyłącznie na podstawie objawów) – celem etapu było wykazanie skuteczności solifenacyny u chorych na OAB mimo braku potwierdzonych objawów;
- ⊕ etap IV – ocena skuteczności solifenacyny u chorych na OAB bez nadczynności mięśnia wypieracza w porównaniu z brakiem leczenia – celem etapu była ocena, czy po potwierdzeniu obecności DO chorzy uzyskują znamienne statystycznie lepsze wyniki leczenia solifenacyną w porównaniu z wartościami początkowymi. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla chorych ze stwierdzoną obecnością DO.

Podsumowanie oraz wnioski z poszczególnych etapów przedstawiono poniżej.

Etap I – ocena przydatności badania urodynamicznego w diagnostyce OAB

Czułość badania urodynamicznego w rozpoznaniu OAB wyniosła od 0,33 do 0,64, co oznacza, że zaledwie u około połowy chorych z objawami OAB występuje nadczynność mięśnia wypieracza. Swoistość badania urodynamicznego wynosiła 0,64-0,68, czyli u około 35% badanych rzeczywiście zdrowych (bez objawów) badanie urodynamiczne wykrywa obecność DO. Wartość predykcyjna dodatnia była zróżnicowana w zależności od badania (0,28 i 0,83), co oznacza, że chorzy z dodatnim wynikiem testu diagnostycznego z prawdopodobieństwem równym 83% lub 28% rzeczywiście odczuwają objawy OAB. Zróżnicowane wyniki odnotowano także w przypadku predykcyjnej wartości ujemnej (0,38 i 0,86). Wyniki te wskazywały, że odpowiednio 62% i 14% chorych, którzy w rzeczywistości mają objawy OAB i powinni być leczeni, zgodnie z wynikami badania urodynamicznego zostali zakwalifikowani jako osoby zdrowe. Zróżnicowane wartości predykcyjne dodatnia oraz ujemna mogą być spowodowane różnicami w charakterystyce chorych (w jednym z badań tylko kobiety, w drugim chorzy obu płci) i procedurach badania urodynamicznego, a także przyjęciem odmiennych definicji OAB w badaniach, w których analizowano te parametry. Należy jednak podkreślić, że wszystkie punkty końcowe, analizowane w ramach I etapu przeglądu, wskazują na stosunkowo niską wartość diagnostyczną badania urodynamicznego.

Dodatkowo chorzy ocenili niepokój, uciążliwość i zawstydzenie w czasie badania urodynamicznego na 2-3,5 punktu (mediana) w 10-stopniowej skali, natomiast zarówno chorzy, jak i badacz ocenili ból na 4 punkty (mediana). Znudzenie zostało ocenione przez chorych na 4-5 punktów (mediana), natomiast nietolerancja w ocenie badacza otrzymała 1-2 punkty (mediana). Jedynie 5% chorych chętnie powtórzyłoby badanie urodynamiczne, gdyby zaszła taka potrzeba. Większość chorych mogłaby zgodzić się na powtórzenie badania jedynie w pewnym stopniu (65%), natomiast 13% chorych wolałoby nie powtarzać tej procedury.

Etap II – ocena bezpieczeństwa badania urodynamicznego

W jednym z badań u 19,5% chorych odnotowano zakażenie dolnych dróg moczowych po wykonaniu badania urodynamicznego. We wszystkich pozostałych badaniach odnotowano wystąpienie bakteriomoczu (3,4-8,8% chorych). Objawy bakteriomoczu odczuwało jedynie 0,5-1,8% chorych. Ponadto w jednym z badań (w którym część chorych miała dodatkowo cukrzycę, co może odzwierciedlać rzeczywistą praktykę kliniczną), u chorych po badaniu urodynamicznym występowała dyzuria (ogółem 37,7%, o ciężkim nasileniu 2,5%), krwiomocz (ogółem 24,0%, o nasileniu ciężkim 2,9%), ropomocz (29,4%), gorączka z leukocyturią (2,5%), ból (ogółem 27,0%, o nasileniu ciężkim 2,0%) oraz ostry zastój moczu (2,5%). U 5,4% chorych konieczna była hospitalizacja. W innym badaniu ból po odbyciu badania urodynamicznego zgłaszało ponad 80% chorych. W pozostałych badaniach nie raportowano tych powikłań lub podano jedynie, że nie odnotowano dysurii o ciężkim nasileniu. Należy jednak pamiętać, że komplikacje mogły wystąpić w okresie późniejszym niż 7 dni (maksymalny okres obserwacji we włączonych badaniach). Dodatkowo wykazano, że na wyższe ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg moczowych istotnie statystyczny wpływ miała m.in. cukrzyca (będąca jednocześnie jednym z czynników ryzyka rozwoju OAB).

Etap III – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w porównaniu z brakiem leczenia w populacji chorych na OAB, którzy nie mieli wykonanego badania urodynamicznego (rozpoznanie wyłącznie na podstawie objawów)

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SOL u chorych na OAB niezależnie od obecności DO w porównaniu z brakiem leczenia wykonano na podstawie wyników dwóch najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych. Punkty końcowe dotyczące jakości życia oceniono na podstawie wszystkich odnalezionych badań pierwotnych, w których zostały one

przedstawione dla porównania SOL vs PLC u chorych na OAB (niezależnie od obecności DO).

Skuteczność SOL w porównaniu z brakiem leczenia

SOL (niezależnie od dawki) w porównaniu z placebo istotnie statystycznie zmniejszała liczbę mikcji na dobę, liczbę epizodów nietrzymania moczu, naglącego parcia na mocz oraz nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę. Liczba mikcji nocnych uległa istotnemu statystycznie zmniejszeniu w przypadku dawki SOL 10 mg oraz wyniku ogółem (5 i 10 mg) w porównaniu z placebo. W przypadku chorych stosujących SOL odnotowano także istotnie statystycznie większy wzrost objętości oddanego moczu w czasie mikcji w porównaniu do chorych otrzymujących PLC.

W ramach analizy nie oceniano zmiennych dychotomicznych, dlatego określenie siły interwencji na podstawie wartości NNT nie jest możliwe. Nie odnaleziono danych dotyczących istotności klinicznej, które można odnieść do wyników przedstawionych na podstawie metaanaliz wykonanych w przeglądkach.

Bezpieczeństwo SOL w porównaniu z brakiem leczenia

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały istotnie statycznie częściej u chorych leczonych SOL (niezależnie od dawki) w porównaniu do chorych otrzymujących PLC. Głównymi zdarzeniami niepożądanymi były suchość w ustach, zaparcia i niewyraźne widzenie, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie SOL niż w grupie PLC. Zdarzenia te są znanym efektem terapii lekami antymuskarynowymi.

Jakość życia SOL w porównaniu z brakiem leczenia

W zdecydowanej większości podskal KHQ odnotowano istotną statystycznie przewagę SOL (5 lub 10 mg) nad PLC w poprawie jakości życia chorych. Należy także podkreślić, iż w przypadku większości wyników w skali KHQ u chorych leczonych SOL (niezależnie od dawki) zmiana wyniku była istotna klinicznie. W skali OAB-q w odniesieniu do niemal wszystkich podskal odnotowano znamienne statystycznie przewagę SOL (niezależnie od dawki) nad PLC. W przypadku wszystkich wyników w tej skali, zmiana względem wartości początkowych wynosiła powyżej 10 punktów, co oznacza, że była ona istotna klinicznie.

W ramach analizy nie oceniano zmiennych dychotomicznych, dlatego określenie siły interwencji na podstawie wartości NNT nie jest możliwe. Średnia poprawa wyniku w skali OAB-q (wynik ogółem i wszystkie domeny) względem wartości początkowych wynosiła powyżej 10 punktów, co oznacza, że zmiana ta była istotna klinicznie. Również w skali w

skali KHQ średnia zmiana względem wartości początkowych wynosiła powyżej 5 punktów, co oznacza, że zmiana ta była istotna klinicznie.

Etap IV – ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

Skuteczność SOL oceniono u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia na podstawie eksperymentalnego badania jednoramiennego. Dodatkowo przedstawiono wyniki dla chorych na OAB DO (+). Nie odnaleziono wyników dotyczących bezpieczeństwa SOL wyłącznie chorych DO (-), dlatego profil bezpieczeństwa oceniano u wszystkich chorych ogółem, niezależnie od obecności DO.

Skuteczności SOL u chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

U chorych na OAB DO (-) odnotowano istotną statystycznie poprawę we wszystkich domenach kwestionariusza OABSS (mikcje w ciągu dnia, mikcje nocne, parcie na mocz, nietrzymanie moczu z parcia naglącego, wynik całkowity) w porównaniu z wartościami początkowymi. Istotne statystycznie różnice na korzyść SOL dla tych samych punktów końcowych odnotowano także w przypadku chorych na OAB DO (+). Oznacza to, że solifenacyna jest leczeniem skutecznym, a dodatkowo jej skuteczność jest zbliżona u chorych na OAB DO (+) oraz na OAB DO (-).

Bezpieczeństwo SOL u chorych OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia

U chorych leczonych SOL wykazano zwiększenie częstości występowania suchości w ustach w porównaniu z wartością początkową. U żadnego chorego nie odnotowano występowania suchości w ustach o ciężkim nasileniu. Jedynie u 17,3% chorych wystąpiła suchość w ustach o umiarkowanym nasileniu wymagająca zastosowania środków pomocniczych. Żaden z chorych uczestniczących w badaniu nie przerwał stosowania SOL z powodu suchości w ustach.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi przedstawionymi w dokumentach włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa, najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi w czasie leczenia solifenacyną są zaburzenia żołądka i jelit (szczególnie suchość w ustach), zaburzenia nerek i dróg moczowych, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia układu

nerwowego. Wiele tych zdarzeń niepożądanych to zdarzenia specyficzne dla działania leków antymuskarynowych.

Wnioski

Przeprowadzony przegląd systematyczny literatury wykazał, że badanie urodynamiczne nie tylko cechuje niewielka czułość oraz swoistość (jako metoda diagnostyczna w OAB), ale także może prowadzić ono do sytuacji, w których nawet 62% chorych, którzy powinni zostać poddani leczeniu, błędnie rozpoznaje się jako osoby zdrowe i nie poddaje terapii. Chorzy w czasie badania odczuwają ból, niepokój i skrępowanie. Co więcej, procedura ta wiąże się z powikłaniami, głównie bakteriomoczem, ale także dyzurią, krwiomoczem, bólem, ropomoczem lub zastojem moczu. W niektórych przypadkach chorzy muszą być z tego powodu hospitalizowani.

Na podstawie kolejnego etapu przeglądu systematycznego stwierdzono, że solifenacyna stosowana u chorych na OAB, u których nie wykonano badań urodynamicznych jest skuteczna i bezpieczna, a jakość życia ulega poprawie istotnej statystycznie i klinicznie. Ze względu na fakt, że u chorych w analizowanych publikacjach nie wykonywano badań urodynamicznych, należy przypuszczać, że wśród nich byli zarówno chorzy z obecnością DO, jak i bez stwierdzonej obecności DO.

Wyniki ostatniego etapu przeglądu systematycznego jednoznacznie wskazały, że solifenacyna w porównaniu z brakiem leczenia jest lekiem skutecznym u chorych na OAB DO (-). Dodatkowo udowodniono, że ma jednakową skuteczność zarówno u chorych na OAB DO (-), jak i chorych na OAB DO (+). Należy dodać, że chorych z obecnością DO z reguły cechuje wyższy stopień zaawansowania choroby, jednak mimo to SOL istotnie statystycznie poprawia ich stan w porównaniu z wartościami początkowymi. Nie oznacza to jednak, że chorzy, u których nie stwierdzono obecności DO nie wymagają leczenia – niezależnie od obecności DO, chorzy powinni zostać poddać terapii, gdyż w obu przypadkach chorzy na OAB mają objawy pogarszające jakość życia.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż SOL jest lekiem skutecznym i bezpiecznym u chorych na OAB niezależnie od obecności DO, dlatego konieczność wykonywania badań urodynamicznych przed podaniem SOL zwiększa jedynie koszty diagnostyki oraz naraża chorego na powikłania, niepotrzebny stres i dyskomfort bądź całkowicie zniechęca chorego do leczenia. Co więcej, wynik badania urodynamicznego z dużym prawdopodobieństwem może nie być miarodajny, przez co chory w ogóle nie

zostaje poddany terapii. **W związku z powyższym należy uznać, że wykonanie badania urodynamicznego w celu potwierdzenia OAB jako warunku rozpoczęcia leczenia solifenacyną jest w pełni niezasadne.**

9. Dyskusja

Niniejsze opracowanie stanowi obszerną analizę różnych aspektów, które składają się na ocenę zasadności potwierdzenia OAB badaniem urodynamicznym jako warunku finansowania terapii solifenacyną. Zawiera ono zarówno ocenę przydatności badania urodynamicznego jako testu diagnostycznego, jak i odczuć chorych towarzyszących temu badaniu oraz jego profilu bezpieczeństwa. Ponadto, porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania solifenacyny u chorych, u których nie potwierdza się rozpoznania OAB za pomocą testu diagnostycznego z obecną praktyką kliniczną, tj. z brakiem leczenia. Obecną praktykę stanowi solifenacyna stosowana wyłącznie u chorych na OAB DO (+) (OAB potwierdzone badaniem urodynamicznym), co oznacza, że chorzy, którzy nie zostają poddani tej metodzie diagnostycznej lub nie wykazują obecności DO nie są leczeni.

Wyniki wyżej opisanych analiz świadczą o niewielkiej trafności badania urodynamicznego jako metody diagnostycznej potwierdzającej OAB (na podstawie parametrów: czułość, swoistość, wartość predykcyjna dodatnia i ujemna) oraz o negatywnych odczuciach chorych, takich jak niepokój, uciążliwość i zawstydzenie. Co więcej, badanie urodynamiczne niesie za sobą ryzyko powikłań, takich jak bakteriomocz, krwiomocz, ropomocz, dyzuria, ból i gorączka, co w niektórych przypadkach wiąże się z koniecznością hospitalizacji. Należy zaznaczyć, że niska jakość diagnostyczna badania urodynamicznego może prowadzić do sytuacji, gdy chory nie zostaje skierowany na odpowiednie leczenie.

Porównanie stosowania solifenacyny względem braku leczenia (placebo) u chorych z OAB zdiagnozowanym wyłącznie na podstawie objawów oraz u chorych DO (-) wykazało, że jest to opcja skuteczna i o dobrym profilu bezpieczeństwa. Ponadto odnalezione dowody naukowe świadczą o braku różnicy w skuteczności solifenacyny pomiędzy chorymi DO (+) (OAB potwierdzone badaniem urodynamicznym) i chorymi DO (-). Choć nasilenie objawów u chorych DO (+) jest ogólnie wyższe, to redukcja nasilenia objawów jest podobna jak w przypadku chorych DO (-). Należy podkreślić, że niezależnie od obecności nadczynności

mięśni wypieracza, chorzy wymagają leczenia, ponieważ objawy OAB są znaczące i obniżają jakość życia w obu przypadkach.

Zatem, podsumowując, wszystkie odnalezione dowody naukowe świadczą o braku zasadności potwierdzania OAB badaniem urodynamicznym jako warunku stosowania terapii solifenacyną oraz wskazują na skuteczność solifenacyny u chorych na OAB DO (-).

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie skuteczności mają wagę krytyczną (z wyjątkiem oceny bezpieczeństwa z badania *Tanaka 2010*, co opisano w rozdziale 6.7.3), ponieważ są istotne klinicznie bądź stanowią jedyne miarodajne parametry oceny metody diagnostycznej. Wnioski o jakości wyniku oparto głównie na rodzaju badań, z jakich te dane pochodzą, tym samym uznając ją za średnią w przypadku badania eksperymentalnego nierandomizowanego oraz badań obserwacyjnych (wyjątek stanowiło badanie *Oh 2006*, któremu przyznano jakość niską) lub wysoką w przypadku badań randomizowanych.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. W zależności od etapu analizy, jej wyniki oparte zostały na badaniach obserwacyjnych, jednoramiennych, oceniających trafność lub bezpieczeństwo badania urodynamicznego, lub też na badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny – randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych oraz jednym badaniem eksperymentalnym jednoramiennym. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako wysoka, ponieważ w raporcie uwzględniono zarówno randomizowane badania kliniczne, jak i badania obserwacyjne na dużej i różnorodnej populacji chorych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny. Dodatkowo uwzględniono badania, w których oceniano bezpieczeństwo badania urodynamicznego u chorych z populacji innej niż OAB (chorzy z różnego rodzaju objawami ze strony dolnych dróg moczowych, kierowani z tego powodu na badanie urodynamiczne). Należy jednak zaznaczyć, że wykorzystano najlepsze dostępne dowody naukowe. Dodatkowo warto wspomnieć, że populacje w analizowanych badaniach były liczne i zróżnicowane, tj. włączano zarówno kobiety, jak i mężczyzn, chorych z cukrzycą oraz bez cukrzycy, w różnym wieku.

Wyniki niniejszej analizy dowodzą, że leczenie solifenacyną chorych na OAB DO (-) w porównaniu z brakiem leczenia jest skuteczne. Dodatkowo wykazano, że solifenacyna ma

jednakową skuteczność zarówno u chorych na OAB DO (-), jak i chorych na DO (+). Co więcej, istnieją badania o analogicznej konstrukcji dla tolterodyny (badanie *Malone-Lee 2009* [152]), oksybutyniny (*Malone-Lee 2003* [153]) oraz fasoterodyny (*Nitty 2012* [157]), zgodnie z którymi skuteczność leczenia u chorych na OAB DO (+) i DO (-) jest porównywalna. Zatem, niezależnie od leku jaki się stosuje, chorzy bez stwierdzonej nadczynności mięśnia wypieracza mogą i powinni być skutecznie leczeni.

Badanie urodynamiczne może nieść za sobą powikłania i jest dla chorych nieprzyjemne. Przeprowadzono wiele badań, w różnych populacjach, oceniających dyskomfort chorych podczas badania. W badaniu *Shaw 2000* [34] wykonano jakościowe badanie satysfakcji chorych z badania urodynamicznego, w którym chorzy określili swoje odczucia jako lęk i skrzepowanie, co potwierdza także wyniki niniejszego raportu. Przede wszystkim jednak, metoda potwierdzania diagnozy OAB nie jest trafna. Świadczą o tym wyniki niniejszej analizy, jak również inne doniesienia, np. badanie *Lowenstein 2009* [20], w którym badano w sposób ciągły odczucie parcia naglącego u chorych DO (+). Odnotowano znaczące różnice w tej kwestii pomiędzy poszczególnymi chorymi – niektórzy odczuwali parcie naglące przed epizodem nadczynności mięśnia wypieracza, niektórzy po nim, a jeszcze inni (29%) w ogóle nie odczuwali parcia naglącego.

Eksperti kliniczni wyraźnie podkreślają, że OAB jest rozpoznaniem objawowym, zatem do jego diagnozy wystarczające jest prowadzenie przez chorego dzienniczka mikcji (podrozdział 3.5). W razie jednak niepewności, nieinwazyjną metodą która może stanowić alternatywę dla badania urodynamicznego jest ultrasonografia (USG) [103].

Zespół pęcherza nadreaktywnego, choć nie zagraża życiu, znacząco obniża jego jakość, powodując m.in. wykluczenie społeczne chorego, depresję, pozostawanie w bliskiej odległości od miejsca zamieszkania. Dlatego też niezwykle istotne jest leczenie każdego chorego, który odczuwa objawy tej choroby, nawet jeśli nie mają one ciężkiego nasilenia. Należy także wspomnieć o ważnym aspekcie, jakim jest koszt wykonania badania urodynamicznego, którego można uniknąć, gdyż OAB powinno być diagnozowane na podstawie bezkosztowego dzienniczka mikcji.

10. Załączniki

10.1. Uzupełniająca analiza efektywności praktycznej i bezpieczeństwa

10.1.1. Charakterystyka badania

Tabela 46.
Charakterystyka badania *Park 2015*

		Park 2015
Metodyka	Rodzaj badania	Prospektywne, obserwacyjne, wieloośrodkowe
	Opis utraty chorych z badania	Z badania łącznie utracono 137 (41,4%) chorych, z czego 52 (15,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 34 (10,3%) z powodu niewystarczającej skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, 32 (9,7%) chorych utracono z okresu obserwacji, 11 (3,3%) chorych przerwało leczenie ze względu na zmniejszenie nasilenia objawów, 4 (1,2%) z powodu naruszenia kryteriów włączenia oraz 4 (1,2%) z innych przyczyn.
	Przydział do grupy	Chorych kwalifikowano do badania od sierpnia 2011 do sierpnia 2013 zgodnie z kryteriami włączenia
	Skala NICE	7/8 (punkt odjęty za brak stwierdzenia, że chorzy byli włączani kolejno)
	Klasyfikacja AOTM	IVC
	Sponsor	Astellas Pharma Korea Inc.
	Liczba ośrodków	8 (Korea)
	Okres obserwacji	8 tyg.
	Analiza statystyczna	poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
	Podejście do testowania hipotezy	n/d
Populacja	Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ kobiety i mężczyźni; ⊕ >20 r.ż.; ⊕ objawy OAB od co najmniej 3 mies.; ⊕ wynik według kwestionariusza OABSS wynoszący ≥ 3; ⊕ wynik dotyczący naglącego parcia na mocz wynoszący ≥ 2.
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ PVR >150 ml; ⊕ przepuklina jelitowa w wywiadzie; ⊕ zabieg chirurgiczny dolnych dróg moczowych w czasie 6 mies. przed rozpoczęciem badania; ⊕ istotna choroba nerek lub wątroby; ⊕ ostre zakażenie dróg moczowych; ⊕ cewnik założony na stałe; ⊕ samocewnikowanie; ⊕ stan, w którym stosowanie leków antymuskarynowych

		Park 2015	
		<ul style="list-style-type: none"> jest przeciwwskazane; ⊕ stosowanie alfa-blokerów w czasie 4 tyg. przed wizytą na początku badania; ⊕ stosowanie inhibitorów 5 alfa reduktazy lub estrogenów w czasie 8 tyg. przed rozpoczęciem badania; ⊕ stosowanie leków antymuskarynowych, przeciwhistaminowych, cholinergicznym lub leków na chorobę Parkinsona w czasie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania. 	
Charakterystyka	Liczba chorych	243*	
	Mężczyźni, n (%)	53 (21,8)	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	58,0 (12,7)	
	Przyjmowanie leków, n (%)	150 (61,7)	
	Liczba przyjmowanych leków na dobę, n (%)**	1	35 (23,3)
		2-3	51 (34,0)
		>3	64 (42,7)
	Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [m ² /kg]***	23,6 (3,2)	
	Czas trwania choroby, średnia (SD) [mies.]	59,7 (85,2)	
	Wcześniejsze leczenie, n (%)	31 (12,8)	
	Obecność współistniejących chorób, n (%)	144 (59,3)	
	Wynik według kwestionariusza OABSS na początku badania, średnia (SD)	8,2 (2,6)	
	Suchość w ustach, n (%)	140 (57,6)	
Wynik według kwestionariusza oceniającego kserostomię na początku badania, średnia (SD)	21,0 (7,8)		
Ocena suchości w ustach na początku badania w skali VAS ³² , średnia (SD)	2,2 (2,5)		
Interwencja	SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie przez 4 tygodnie. Po 4 tygodniach chorzy mogli zależnie od zmniejszenia objawów, nadal stosować dawkę 5 mg lub zwiększyć ją do 10 mg/dzień do końca okresu obserwacji (kolejne 4 tyg.). Dawkę zwiększono u 16,5% chorych.		

*do badania włączono 331 chorych, jednak charakterystykę podano dla 243 chorych, dla których przeprowadzono ocenę skuteczności

**N=150

***N=238

10.1.2. Punkty końcowe

³² ang. *Visual Analogue Scale* – wizualna skala analogowa

Tabela 47.
Punkty końcowe oceniane w badaniu *Park 2015*

Punkt końcowy	<i>Park 2015</i>
Zmiana wyniku według kwestionariusza OABSS	Oceniano w czasie 8 tyg.
Zmiana wyniku według kwestionariusza oceniającego kserostomię (ogółem)	
Zmiana wyniku w skali VAS dla oceny suchości w ustach	
Zmniejszenie nasilenia objawów OAB (ogólna ocena odpowiedzi ≥ 5)	
Wynik według kwestionariusza oceniającego kserostomię (zwiększenie, zwiększenie istotne klinicznie, brak zmiany, zmniejszenie)	
Profil bezpieczeństwa	

Tabela 48.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *Park 2015*

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wynik według kwestionariusza oceniającego kserostomię	Ocena objawów kserostomii w skali od 1 do 5, gdzie 1 oznacza – nigdy, a 5 – bardzo często. Oceniano objawy takie jak, np.: problemy z przelitykaniem, suchość skóry twarzy, warg, oczu, konieczność spożywania płynów w czasie jedzenia.	Im niższy wynik, tym mniejsze nasilenie objawów kserostomii	Za najmniejszy istotny klinicznie uznaje się wzrost wyniku o co najmniej 6 punktów.
Wynik w skali VAS dla oceny suchości w ustach	Ocena objawów suchości w ustach w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak a 10 oznacza największe nasilenie suchości w ustach.	Im niższy wynik, tym mniejsze nasilenie suchości w ustach	b/d
Wynik według kwestionariusza OABSS	Kwestionariusz OABSS służy do ilościowego określenia objawów OAB przez chorego. W ramach kwestionariusza ocenia się 4 objawy tj. mikcje w ciągu dnia, mikcje w nocy, parcie na mocz, nietrzymanie moczu z parcia naglącego. Wynik całkowity stanowi sumę punktów uzyskanych w czasie oceny 4 objawów OAB [15].	Niższy wynik oznacza większą skuteczność leczenia [15]	Za istotną klinicznie uznaje się zmianę o co najmniej 3 punkty [8]

10.1.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Tabela 49.
Wyniki przedstawione w badaniu *Park 2015*

Badanie	Punkt końcowy*	OBS	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	Zmiana wyniku (SD)	IS**	
Park 2015	Zmiana wyniku według kwestionariusza OABSS	8 tyg.	8,2 (2,6)	5,0 (3,0)	243	-3,2 (2,8)	TAK p<0,0167	
	Zmiana wyniku według kwestionariusza oceniającego kserostomię		21,0 (7,8)	23,8 (8,7)	243	2,8 (6,9)	TAK p<0,0167	
	Zmiana wyniku w skali VAS dla oceny suchości w ustach		2,2 (2,5)	3,8 (2,8)	243	1,6 (2,6)	TAK p<0,0167	
Badanie	Punkt końcowy*	OBS	n (%)		N	IS**		
Park 2015	Zmniejszenie nasilenia objawów OAB (ogólna ocena odpowiedzi ≥5)	8 tyg.	196 (80,7)		243	n/d		
	Wynik według kwestionariusza oceniającego kserostomię		Zwiększenie	145 (59,7)		243	n/d	
			Zwiększenie istotne klinicznie***	71 (29,2)		243	n/d	
			Brak zmiany	31 (12,8)		243	n/d	
			Zmniejszenie	67 (27,6)		243	n/d	
	Zdarzenia niepożądane		154 (51,7)		298	n/d		
	Suchość w ustach^		62 (20,8)		298	n/d		
	Zaparcia		20 (6,7)		298	n/d		

*wyniki przedstawiono dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji

**IS na podstawie danych przedstawionych w badaniu

***u 58 (23,9%) chorych zmiana istotna klinicznie tylko w 4 tygodniu

^najczęściej o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu

10.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 50

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla solifenacyny w porównaniu z placebo w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Active-Controlled, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Combinations of Solifenacin Succinate and Mirabegron Compared to Solifenacin Succinate and Mirabegron Monotherapy in the Treatment of Overactive Bladder	NCT01972841	Badanie trwające, w fazie po zakończonej rekrutacji chorych	Astellas Pharma Europe B.V.	Randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi	Analiza skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji solifenacyny i mirabegronu (terapia skojarzona i monoterapia) stosowanych w leczeniu pęcherza nadreaktywnego.	Listopad 2013	Październik 2015
Randomized Double Blinded Placebo-Controlled Trial of the Once Daily 5mg Dose of Solifenacin Succinate vs. Placebo in Inner City Women Ages 20-45 With Overactive Bladder	NCT00773552	Status rekrutacji chorych nie jest znany (brak weryfikacji danych)	Stamford Hospital	Randomizowane, podwójnie zaślepione	Ocena skuteczności leczenia solifenacyną u kobiet w wieku 20-45 r.ż. z objawami parcia naglącego (z nietrzymaniem moczu lub bez nietrzymania moczu).	Listopad 2008	Kwiecień 2009

Data ostatniego wyszukiwania: 13.10.2015 r.

10.3. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 51.
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Rozdz. 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Rozdz.3.4
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Rozdz. 5
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, Rozdz. 6
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdz. 6.5.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdz. 6.11, 6.12
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdz.6.3.3, 6.4.3, 6.5.3, 6.6.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdz. 10.4, 10.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdz.6
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdz. 6.7.1, 10.7
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdz. 6.7.1, 10.7
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdz. 6.7.1, 10.7
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdz. 6.7.1, 10.7
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdz. 6.7.1, 10.7
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdz. 6.7.2, 10.7
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdz. 6.7.1, 10.7
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdz. 6.7.1, 10.7
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdz.6.9, 6.10, 6.11, 6.12
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB, EMA, EBD i FDA	Tak, Rozdz. 6.13.4

10.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 52.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I, III i IV etap

Nr	Zapytanie*	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	urodynamic OR urodynamics OR uroflowmetry OR videocystourethrography OR cystometry OR cystography OR "postvoid residual" OR electromyography OR "leak point pressure" OR "pressure flow" OR videourodynamics	94 973	6 348	47 013
#2	solifenacin OR "solifenacin succinate" OR "solifenacin-succinate" OR solifenacinsuccinate OR vesicare OR vesikur OR "YM 53705" OR "YM-53705" OR YM53705 OR "YM 905" OR "YM-905" OR YM905	409	234	818 ^{^^}
#3	#1 OR #2	95 316	6 537	47 723
#4	"overactive bladder" OR OAB OR "overactive urinary bladder" OR "bladder overactivity"	4 964	1 213	7 483
#5	#3 AND #4	1 751	502 [^]	2 335

[^] baza CENTRAL 435 rekordów

^{^^} dodatkowo zastosowano deskryptor tn (ang. *trade name* – nazwa handlowa)

*w celu odnalezienia słów stanowiących synonimy wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *MeSH* i *EmTree*

Data wyszukiwania: 24.02.2015 r.

Tabela 53.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap

Nr	Zapytanie*	Wynik w bazie Medline [ti]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [Title]	Wyniki w bazie Embase [ti, ot]
#1	(urodynamic OR urodynamics OR uroflowmetry OR videocystourethrography OR cystometry OR cystography OR "postvoid residual" OR electromyography OR "leak point pressure" OR "pressure flow" OR videourodynamics	8 661	615	10 770
#2	(<i>morbidity OR complication OR complications OR safety OR "adverse events" OR "adverse event" OR "side effect" OR "side effects" OR risk OR risks OR infection OR infections OR bacteruria</i>)	870 161	66730	1 085 880
#3	#1 AND #2	168	30 [^]	215

[^] baza CENTRAL 28 rekordów

*w celu odnalezienia słów stanowiących synonimy wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *MeSH* i *EmTree*

Data wyszukiwania: 22.04.2015 r.

10.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 54.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(urodynamic OR urodynamics OR uroflowmetry OR videocystourethrography OR cystometry OR cystography OR "postvoid residual" OR electromyography OR "leak point pressure" OR "pressure flow" OR videourodynamics) AND ("overactive bladder" OR OAB OR "overactive urinary bladder" OR "bladder overactivity")	18
III etap		
CRD http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	Solifenacin OR Vesicare	21
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov*	Solifenacin OR Vesicare	105

Data wyszukiwania: 17.03.2015

*Data wyszukiwania: 12.10.2015 r.

Tabela 55.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Solifenacin OR Vesicare	100
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Solifenacin OR Vesicare	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Solifenacin OR Vesicare	48
URPLWMIPIB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Solifenacyna	0
	Vesicare	0

* zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 12.10.2015 r.

10.6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do III etapu przeglądu

Buser 2012 [73]				
METODYKA				
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 2. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 3. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 4. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 5. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): do przeglądu początkowo włączono przegląd systematyczny <i>Nabi 2006</i> oraz trzy metaanalizy (<i>Chapple 2005</i>, <i>Novara 2008</i> oraz <i>Madhuvrata 2012</i>), następnie przeprowadzono uzupełniający przegląd systematyczny w bazach Medline i Scopus. Dodatkowo przeszukano abstrakty konferencyjne, rozdziały książek i referencje włączonych publikacji oraz skontaktowano się z producentami leków oraz grup prowadzących badania kliniczne. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w kwietniu 2012 roku;</p> <p>Liczba publikacji włączonych: ogółem włączono 90 publikacji. W tym włączono 12 publikacji oceniających solifenacynę. Dla porównania SOL vs PLC włączono 8 publikacji.</p> <p>Sponsor: Watson Pharmaceuticals Inc (b/d).</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków antymuskarynowych w leczeniu OAB.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ randomizowane badania z grupą kontrolną, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo co najmniej dwóch leków antymuskarynowych lub oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leków antymuskarynowych w porównaniu z placebo³³; ⊕ publikacje opublikowane w dowolnym języku. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ badania typu <i>crossover</i> oraz badania opisane jedynie w abstraktach; ⊕ badania, w których leki antymuskarynowe podawano do pęcherza moczowego, oceniane leki wywoływały mniej bezpośredni efekt działania antymuskarynowego lub też badania, w których oceniane leki przestano stosować w praktyce klinicznej. 				
BADANIE ^{^*}	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
<i>Chu 2009</i>	SOL w dawce 10 mg podawana raz dziennie	PLC podawane raz dziennie	Dorośli chorzy z objawami OAB.	Grupa badana (SOL): n=340 Grupa kontrolna (PLC): n=332
<i>VENUS (Karram 2009)</i>	SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie. Po 4 tyg. leczenia chorzy mogli kontynuować	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy na OAB.	Grupa badana (SOL): n=357 Grupa kontrolna

³³ w ramach przeglądu włączano jedynie publikacje przedstawiające najnowsze dane

Buser 2012 [73]				
	stosowanie dawki 5 mg lub otrzymać dawkę 10 mg.			(PLC): n=350
VIBRANT (Vardy 2009)	SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie. Po 4 tyg. leczenia chorzy mogli kontynuować stosowanie dawki 5 mg lub otrzymać dawkę 10 mg.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy.	Grupa badana (SOL): n=377 Grupa kontrolna (PLC): n=374
SUNRISE (Cardozo 2008)	SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie. Po 8 tyg. leczenia chorzy mogli kontynuować stosowanie dawki 5 mg lub otrzymać dawkę 10 mg.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy.	Grupa badana (SOL): n=503 Grupa kontrolna (PLC): n=216
Yamaguchi 2007	SOL w dawce 5 mg lub 10 mg podawana raz dziennie.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy na OAB z objawami utrzymującymi się powyżej 6 miesięcy.	Grupa badana (SOL 5 mg): n=383 Grupa badana (SOL 10 mg): n=371 Grupa kontrolna (PLC) n=395
Chapple 2004	SOL w dawce 5 lub 10 mg podawana raz dziennie.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza.	Grupa badana (SOL 5 mg): n=37 Grupa badana (SOL 10 mg): n=33 Grupa kontrolna (PLC): n=36
Chapple 2004a	SOL w dawce 5 mg lub 10 mg podawana raz dziennie. Dodatkowo w celu utrzymania zaślepienia chorzy otrzymywali także PLC.	PLC podawane dwa razy dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy.	Grupa badana (SOL 5 mg): n=266 Grupa badana (SOL 10 mg): n=264 Grupa kontrolna (PLC): n=253
Cardozo 2004	SOL w dawce 5 mg lub 10 mg podawana raz dziennie.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy.	Grupa badana (SOL 5 mg): n=286 Grupa badana (SOL 10 mg): n=290 Grupa kontrolna (PLC): n=281
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ liczba mikcji; ⊕ nietrzymanie moczu; ⊕ nagłące parcie na mocz; ⊕ nietrzymanie moczu z parcia naglącego; ⊕ liczba mikcji nocnych; ⊕ profil bezpieczeństwa. 				

^ w ramach analizy przedstawiono jedynie publikacje przedstawiające dane dla porównania SOL vs PLC; w badaniu *Chapple 2005* stosowano PLC jedynie w początkowej fazie badania u wszystkich chorych (nie stanowiło ono grupy kontrolnej), dlatego w charakterystyce przeglądu nie uwzględniono tego badania; charakterystykę badań wykonano na podstawie poszczególnych publikacji do tych badań

* w ramach analizy uwzględniono wyniki jedynie dla grup stosujących SOL w dawkach 5 mg i 10 mg oraz PLC

Luo 2012 [82]				
METODYKA				
<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria Cook (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych poniżej kryteriów):</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Sprecyzowane pytanie badawcze: Tak; 7. Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: Tak; 8. Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: Tak; 9. Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: Tak; 10. Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: Tak; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA;</p> <p>Przeszukane bazy danych (data ostatniego wyszukiwania): Medline, Embase i The Cochrane Library (wyłącznie CENTRAL). Dodatkowo ręcznie przeszukano listy referencji odnoszących się do OAB w zidentyfikowanych raportach, przeglądach i innych istotnych publikacjach. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 20 stycznia 2011 roku;</p> <p>Liczba publikacji włączonych: ogółem włączono 13 publikacji (9 badań typu RCT) oceniających solifenacynę p.o. w leczeniu OAB i spełniających kryteria włączenia. Dla porównania SOL vs PLC włączono 9 publikacji (6 badań typu RCT)³⁴;</p> <p>Sponsor: National Natural Science Foundation (Chiny).</p>				
CEL PRZEGLĄDU				
Ocena skuteczności i bezpieczeństwa solifenacyny w leczeniu OAB.				
KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA BADAŃ				
<p>Kryteria włączenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ randomizowane badania z grupą kontrolną, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo solifenacyny w następujących porównaniach: SOL vs PLC, SOL vs tolterodyna oraz SOL (5 mg) vs SOL (10 mg); ⊕ publikacje anglojęzyczne oraz badania opublikowane w języku innym niż angielski (badania tłumaczone przez wykonaniem oceny); ⊕ dopuszczano włączenie duplikatów³⁵. <p>Kryteria wykluczenia badań pierwotnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ badania innego typu niż RCT; ⊕ badania, w których przedstawione wyniki lub oceniane interwencje nie stanowiły przedmiotu analizy w ramach wykonywanego przeglądu. 				
BADANIE ^{^*}	INTERWENCJA	KOMPARATOR	WSKAZANIE	LICZBA CHORYCH
VENUS (Karram 2009) wraz z publikacjami Toglia 2010, Serels 2010, Toglia 2009	SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie. Po 4 tyg. leczenia chorzy mogli kontynuować stosowanie dawki 5 mg lub otrzymać dawkę 10 mg.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy na OAB.	Grupa badana (SOL): n=357 Grupa kontrolna (PLC): n=350
VIBRANT (Vardy 2009)	SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie. Po 4 tyg. leczenia chorzy mogli kontynuować stosowanie dawki 5 mg lub otrzymać dawkę 10 mg.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 mies.	Grupa badana (SOL): n=377 Grupa kontrolna (PLC) n=374

³⁴ dodatkowo w ramach metaanalizy wyników skuteczności dla porównania SOL vs PLC autorzy przeglądu analizowali wyniki z badania Chu 2009

³⁵ w ramach przeglądu oceniano jedynie publikacje przedstawiające najnowsze dane

Luo 2012 [82]				
SUNRISE (Cardozo 2008)	SOL w dawce 5 mg podawana raz dziennie. Po 8 tyg. leczenia chorzy mogli kontynuować stosowanie dawki 5 mg lub otrzymać dawkę 10 mg.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy.	Grupa badana (SOL): n=503 Grupa kontrolna (PLC): n=216
Chapple 2004	SOL w dawce 5 lub 10 mg podawana raz dziennie.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli z idiopatyczną nadreaktywnością pęcherza.	Grupa badana (SOL 5 mg): n=37 Grupa badana (SOL 10 mg): n=33 Grupa kontrolna (PLC): n=36
Chapple 2004a	SOL w dawce 5 mg lub 10 mg podawana raz dziennie. Dodatkowo w celu utrzymania zaślepienia chorzy otrzymywali także PLC.	PLC podawane dwa razy dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy.	Grupa badana (SOL 5 mg): n=266 Grupa badana (SOL 10 mg): n=264 Grupa kontrolna (PLC): n=253
Cardozo 2004	SOL w dawce 5 mg lub 10 mg podawana raz dziennie.	PLC podawane raz dziennie.	Dorośli chorzy z objawami OAB utrzymującymi się powyżej 3 miesięcy.	Grupa badana (SOL 5 mg): n=286 Grupa badana (SOL 10 mg): n=290 Grupa kontrolna (PLC): n=281
PUNKTY KOŃCOWE				
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ liczba mikcji; ⊕ nietrzymanie moczu; ⊕ naglące parcie na mocz; ⊕ nietrzymanie moczu z parcia naglącego; ⊕ liczba mikcji nocnych; ⊕ objętość wydalonego moczu w czasie mikcji; ⊕ profil bezpieczeństwa. 				

^ w ramach analizy przedstawiono jedynie publikacje przedstawiające dane dla porównania SOL vs PLC; charakterystykę badań wykonano na podstawie poszczególnych publikacji do tych badań

* w ramach analizy uwzględniono wyniki jedynie dla grup stosujących SOL w dawkach 5 mg i 10 mg oraz PLC

10.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do IV etapu przeglądu

Badanie <i>Tanaka 2010</i> [102]			
METODYKA			
Badanie eksperymentalne, otwarte			
Przydział chorych do grupy: do badania włączono uprzednio nieleczone kobiety z objawami OAB. Na podstawie wyniku cystometrii chorych zakwalifikowano do grupy OAB DO (+) lub OAB DO (-);			
Skala NICE: 6/8;			
Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 1 (1,9%) z 52 chorych z powodu wystąpienia PVR wynoszącego 450 ml;			
Klasyfikacja AOTM: w klasyfikacji nie uwzględniono tego rodzaju badania, w związku z czym ocena jest niemożliwa;			
Sponsor: b/d;			
Liczba ośrodków: 1 (Japonia);			
Okres obserwacji: 12 tygodni;			
Analiza statystyczna: poziom istotności statystycznej $p \leq 0,05$;			
Podjęcie do testowania hipotezy: n/d.			
POPULACJA			
Kryteria włączenia:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ uprzednio nieleczone kobiety z objawowym OAB (częste oddawanie moczu, mikcje nocne, nietrzymanie moczu, nietrzymanie moczu z parcia naglącego), potwierdzonym w czasie rozpoznania. 			
Kryteria wykluczenia:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ zakażenie dróg moczowych; ⊕ PVR >200 ml; ⊕ stosowanie leków antymuskarynowych. 			
Dane demograficzne			
Parametr			Grupa badana (SOL 5 mg)
Liczba chorych			52
Rozpoznanie na podstawie cystometrii, n (%)	OAB DO (+)		33 (63,5)
	OAB DO (-)		19 (36,5)
Mężczyźni, n (%)			0 (0,0)
Wiek, średnia (zakres) [lata]			71,9 (40; 92)
Etiologia OAB, n (%)	Przyczyny neurogenne*		9 (17,3)
	Przyczyny inne niż neurogenne		43 (82,7)
Wynik na podstawie kwestionariusza OABSS, średnia (SD)	Mikcje w ciągu dnia	Ogółem	1,0 (0,5)
		OAB DO (+)	1,0 (0,6)
		OAB DO (-)	0,9 (0,5)
	Mikcje w nocy	Ogółem	2,3 (0,9)
		OAB DO (+)	2,6 (0,7)
		OAB DO (-)	1,8 (1,1)
	Parcie na mocz		Ogółem

Badanie <i>Tanaka 2010</i> [102]			
		OAB DO (+)	3,5 (1,5)
		OAB DO (-)	1,9 (1,8)
	Nietrzymanie moczu z parcia naglącego	Ogółem	1,9 (2,0)
		OAB DO (+)	2,3 (1,0)
		OAB DO (-)	1,2 (1,7)
	Wynik całkowity	Ogółem	8,1 (3,6)
		OAB DO (+)	9,4 (3,1)
		OAB DO (-)	5,9 (3,2)
	Parcie na mocz >1/tydzień na podstawie kwestionariusza OABSS, n (%)		
Nietrzymanie moczu z parcia naglącego >1/tydzień na podstawie kwestionariusza OABSS, n (%)			25 (48,1)
Wynik na podstawie karty mikcyjnej, średnia (SD)	Mikcje w ciągu dnia		8,7 (2,9)
	Mikcje w nocy		2,7 (1,7)
	Objętość wydalonego moczu w czasie mikcji [ml]		151,6 (65,8)
	Minimalna objętość wydalonego moczu w czasie mikcji [ml]		56,9 (41,9)
	Maksymalna objętość wydalonego moczu w czasie mikcji [ml]		295,4 (116,9)
Objętość PVR, średnia (SD) [ml]			38,6 (46,0)
Objętość PVR <50 ml, n (%)			37 (71,2)
Pojemność pęcherza, średnia (SD) [ml]	Przy pierwszym uczuciu wypełnienia pęcherza		110,0 (37,6)
	Przy pierwszej potrzebie mikcji		187,6 (69,0)
	Przy silnej potrzebie mikcji		297,0 (110,5)
	Przy DO (+)**		108,4 (20,5)
Ciśnienie śródpecherzowe, średnia (SD) [centymetr słupa wody]	Przy pierwszym uczuciu wypełnienia pęcherza		12,7 (11,1)
	Przy pierwszej potrzebie mikcji		15,6 (14,4)
	Przy silnej potrzebie mikcji		22,2 (18,3)
Suchość w ustach, n (%)	Ogółem***		15 (28,8)
	O łagodnym nasileniu		12 (23,1)
	O umiarkowanym nasileniu		3 (5,8)
	O ciężkim nasileniu		0 (0,0)
Interwencja badana: solifenacyna w dawce 5 mg, podawana raz dziennie przez 12 tygodni.			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik według kwestionariusza OABSS w podgrupach chorych z OAB DO (+) i OAB DO (-); ⊗ profil bezpieczeństwa. 			
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:			
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ wyniki dotyczące skuteczności leczenia przedstawione łącznie dla chorych z OAB DO (+) i OAB DO (-) lub jedynie dla jednej z tych grup. 			

10.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

10.8.1. I etap

Tabela 56.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów –etap I

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abou-Gamrah 2014</i> [103]	Niewłaściwa populacja	Do badania włączano chorych z DO oraz zbadano korelację pomiędzy wynikami USG i cystometrii
<i>Al-Ghazo 2011</i> [104]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Alloussi 2012</i> [105]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Al-Shaiji 2012</i> [106]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Athanasopoulos 2011</i> [107]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny dotyczący wpływu parć naglających z nietrzymaniem moczu na jakość życia
<i>Blaivas 2009</i> [108]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Blatt 2008</i> [109]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy z różnymi zaburzeniami mikcji
<i>Bosch 2011</i> [110]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook
<i>Bradley 2008</i> [111]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Bradshaw 2005</i> [112]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Brown 2013</i> [113]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Brubaker 2013</i> [114]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Chapple 2006</i> [116]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook
<i>Chapple 2013</i> [115]	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja
<i>Chiang 2014</i> [117]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Chou 2008</i> [118]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy z partiami naglącymi z nietrzymaniem moczu
<i>Chung 2010</i> [119]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Chung 2010a</i> [120]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Chung 2011</i> [121]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Clement 2013</i> [122]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy z nietrzymaniem moczu
<i>Colli 2003</i> [123]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy z nietrzymaniem moczu
<i>Daan 2012</i> [124]	Niewłaściwe punkty końcowe	Brak możliwości obliczenia czułości, swoistości lub wartości predykcyjnych

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Deffontaines 2010</i> [125]	Niewłaściwa metodyka	Ocena testu zimnej wody w rozpoznawaniu schorzeń dróg moczowych
<i>Diamond 2012</i> [126]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Duggan 2011</i> [127]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniono różnice w jakości życia chorych z różnymi diagnozami urodynamicznymi
<i>Fan 2011</i> [128]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Flisser 2003</i> [129]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Frenkl 2011</i> [130]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Grossman 2010</i> [131]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu określono korelację między małą pojemnością cystometryczną a objawami OAB
<i>Guralnick 2010</i> [132]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Haessler 2009</i> [133]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy z nietrzymaniem moczu
<i>Haylen 2007</i> [134]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy z nietrzymaniem moczu
<i>Haylen 2014</i> [135]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chore z objawami dysfunkcji mięśni dna miednicy
<i>Heesakkers 2005</i> [136]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook
<i>Jeong 2012</i> [137]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy z SUI
<i>Karami 2011</i> [138]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy o objawami ze strony układu moczowego
<i>Khullar 2004</i> [139]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Kim 2005</i> [140]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Kim 2006</i> [141]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Kuo 2007</i> [142]	Niewłaściwa populacja	Rozpoznanie na podstawie badania video-urodynamicznego u chorych na LUTS, bez uwzględnienia podgrupy jedynie chorych na OAB
<i>Kuo 2009</i> [143]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Kuo 2010</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Ocena czynnika wzrostu oraz grubości ścian pęcherza w rozpoznaniu OAB
<i>Kuo 2012</i> [144]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook
<i>Latthe 2010</i> [146]	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny dotyczący badania USG w ocenie grubości ścian pęcherza w czasie rozpoznania DO
<i>Lee 2010</i> [147]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Lien 2012</i> [148]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Liu 2010a</i> [149]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook
<i>Liu 2010b</i> [150]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook
<i>López-Fando 2015</i> [151]	Niewłaściwa metodyka	Analiza kosztów zastosowania różnych narzędzi diagnostycznych rozpoznaniu OAB
<i>Malone-Lee 2003</i> [153]	Niewłaściwa metodyka	Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych z OAB rozpoznanych na podstawie badania urodynamicznego i u chorych bez badania leczonych oksybutyniną.
<i>Malone-Lee 2009</i> [152]	Niewłaściwa metodyka	Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych z OAB rozpoznanych na podstawie badania urodynamicznego i u chorych bez badania leczonych tolterodyną
<i>Mastoroudes 2012</i> [154]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>McEleny 2009</i> [155]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Nager 2012</i> [156]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy na SUI
<i>Nitty 2010</i> [157]	Niewłaściwa metodyka	Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych z OAB rozpoznanych na podstawie badania urodynamicznego i u chorych bez badania leczonych fezoterodyną
<i>Nowakowski 2014</i> [158]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Oh 2007</i> [159]	Niewłaściwa metodyka	Ocena czy wyniki badania urodynamicznego odzwierciedlają odczucia chorych przed i po leczeniu
<i>Panayi 2009</i> [160]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Pannek 2008</i> [161]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Park 2014</i> [162]	Niewłaściwa interwencja	U chorych nie wykonywano badań urodynamicznych
<i>Prieto 2012</i> [163]	Niewłaściwa metodyka	Badanie epidemiologiczne. Rozpoznawanie DO u chorych na OAB w Hiszpanii
<i>Radley 2001</i> [164]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Rapp 2009</i> [165]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Roongruangsilp 2005</i> [166]	Niewłaściwa populacja	Korelacja między objawami a wynikami badania urodynamicznego u chorych na UI.
<i>Rovner 2010</i> [167]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Rutman 2012</i> [168]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Saleem 2010</i> [169]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Schumacher 2003</i> [170]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy
<i>Seki 2009</i> [171]	Niewłaściwa interwencja	Identyfikacja czynników prognostycznych poprawy objawów OAB u chorych z przeszkodą podpęcherzową, u których wykonano resekcję

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
		gruczołu krokowego
<i>Sekido 2006</i> [172]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Serati 2010</i> [173]	Niewłaściwa interwencja	Pomiar grubości ścian pęcherza u chorych z różnymi zaburzeniami urodynamicznymi
<i>Serati 2011</i> [174]	Niewłaściwa populacja	Korelacja między objawami a wynikami badania urodynamicznego u chorych z wypadaniem narządów miednicy
<i>Shahab 2009</i> [175]	Niewłaściwa populacja	Profil urodynamiczny DO u chorych z powiększeniem gruczołu krokowego po resekcji gruczołu krokowego
<i>Sirls 2013</i> [176]	Niewłaściwa populacja	Wpływ wyników badań urodynamicznych na plan leczenia chorych na SUI, u których planowane jest wykonanie zabiegu operacyjnego.
<i>South 2007</i> [177]	Niewłaściwa populacja	Wyniki badań urodynamicznych jako czynnik prognostyczny odpowiedzi na test neurostymulacji w odcinku krzyżowym kręgosłupa u chorych na UI
<i>Toh 2006</i> [178]	Niewłaściwa populacja	Rozpoznanie i leczenie chorych na LUTS przed wykonaniem i po wykonaniu badania urodynamicznego
<i>Valdevenito 2014</i> [179]	Niewłaściwa metodyka	Zestawienie pomiarów ciśnienia i przepływu na podstawie wyników cystometrii i ambulatoryjnego badania urodynamicznego u chorych na OAB i UI
<i>van Brummen 2004</i> [180]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>van Koevinge 2010</i> [181]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>van Leijssen 2012</i> [182]	Niewłaściwa populacja	Ocena zasadności wykonywania badania urodynamicznego u chorych na SUI przed zabiegiem operacyjnym
<i>van Waalwijk 1999</i> [183]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Vella 2008</i> [184]	Niewłaściwa metodyka	Brak wyników spełniających kryteria niniejszej analizy
<i>Wilamowska 2008</i> [185]	Niewłaściwa interwencja	Ocena grubości ściany pęcherza moczowego jako marker OAB
<i>Williams 2013</i> [186]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niespełniający kryteriów systematyczności Cook
<i>Yeniel 2012</i> [187]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Yeung 2014</i> [188]	Niewłaściwa metodyka	Niewłaściwa populacja: w badaniu uczestniczyło mniej niż 500 chorych, a chorzy na OAB stanowili jedynie ok. 26%, w związku z czym nie było możliwe wykorzystanie wyników z badania do oceny odczuć pacjentów
<i>Yokoyama 2008</i> [189]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 500 chorych poddanych badaniu urodynamicznemu
<i>Zimmern 2014</i> [190]	Niewłaściwa populacja	W badaniu udział wzięli chorzy na SUI

10.8.2. II etap

Tabela 57.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap II

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Almallah 2000</i> [191]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Anders 2002</i> [192]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Bilavsky 2013</i> [193]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Bothig 2013</i> [194]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Brostrom 2002</i> [195]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Christian 2014</i> [196]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie podsumowujące przegląd systematyczny Foon 2012
<i>Chung 2012</i> [197]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie nie oceniało bezpieczeństwa badania urodynamicznego
<i>Dass 2013</i> [198]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Foon 2012</i> [199]	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie systematycznym nie przedstawiono danych w sposób umożliwiający określenie częstości występowania powikłań spowodowanych badaniem urodynamicznym
<i>Joseph 2004</i> [200]	Niewłaściwa interwencja	Chorzy otrzymywali profilaktycznie antybiotyk przed badaniem urodynamicznym
<i>Kim 2012</i> [201]	Niewłaściwe punkty końcowe	Badanie nie oceniało bezpieczeństwa badania urodynamicznego
<i>Latthe 2008</i> [202]	Niewłaściwa metodyka	W przeglądzie systematycznym uwzględniano jedynie badania, w których udział wzięło mniej niż 200 chorych lub opublikowane przed 2000 rokiem
<i>Logadottir 2001</i> [203]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Okorochoa 2002</i> [204]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Pannek 2007</i> [205]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Peschers 2001</i> [206]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Quek 2004</i> [207]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych
<i>Shabbir 2014</i> [208]	Niewłaściwa metodyka	Badanie jest duplikatem badania <i>Tsai 2013</i> , które zostało uwzględnione w analizie
<i>Yokoyama 2005</i> [209]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu udział wzięło mniej niż 200 chorych

10.8.3. III etap

Tabela 58.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów –etap III

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Abrams 2015</i> [210]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie oceniano punktów końcowych dotyczących jakości życia.
<i>Armitage 2008</i> [211]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie oceniano badań dla SOL.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Athanasopoulos 2010</i> [212]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Athanasopoulos 2011</i> [214]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Athanasopoulos 2011a</i> [213]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu oceniono 1 badanie dla solifenacyny, ale stosowanej w skojarzeniu z tamsulozyną.
<i>Aydoğmuş 2014</i> [215]	Niewłaściwy komparator	W badaniu porównano solifenacynę z akupunkturą oraz z akupunkturą pozorowaną.
<i>Basra 2008</i> [216]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Brunton 2005</i> [217]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Cardozo 2004</i> [220]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie oceniano punktów końcowych dotyczących jakości życia.
<i>Cardozo 2007</i> [221]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące metod leczenia OAB.
<i>Cardozo 2008</i> [219]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie oceniano punktów końcowych dotyczących jakości życia.
<i>Cardozo 2013</i> [218]	Niewłaściwa metodyka	Analiza wyników do badania <i>SUNRISE</i> . W ramach publikacji wyniki dla podgrupy chorych stosujących PLC nie zostały przedstawione.
<i>Chapple 2004</i> [223]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w 8-tygodniowym okresie obserwacji. W ramach przeglądu uwzględniano jedynie badania o możliwie najdłuższych okresach obserwacji.
<i>Chapple 2004a</i> [224]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie oceniano punktów końcowych dotyczących jakości życia.
<i>Chapple 2009</i> [225]	Niewłaściwa metodyka	Artykuł poglądowy dotyczący doboru optymalnej dawki leków antymuskarynowych.
<i>Chapple 2010</i> [222]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Chu 2009</i> [226]	Niewłaściwe punkty końcowe	W badaniu nie oceniano punktów końcowych dotyczących jakości życia.
<i>Colli 2007a</i> [227]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dla badań przedklinicznych lub badań wczesnej fazy dla metod leczenia OAB.
<i>Djavan 2011</i> [228]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Gallegos 2008</i> [229]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie oceniano badań dla SOL.
<i>Goepel 2011</i> [230]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Gollar 2012</i> [231]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano skuteczność solifenacyny u chorych w ramach analizy w podgrupach. Wyniki dotyczące jakości życia zostały przedstawione jedynie w podgrupach chorych.
<i>Hanna-Mitchell 2014</i> [232]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie oceniano badań dla SOL.
<i>Hashim 2005</i> [232]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Herbison 2003</i> [234]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu oceniano wyniki dla porównania skuteczności leków antycholinergicznym vs PLC. Nie przedstawiono wyników osobno dla SOL.
<i>Hoffstetter 2009</i> [235]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Kaplan 2011</i> [236]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu przedstawiono wyniki dla SOL w skojarzeniu z TAM. Dodatkowo przedstawiono jedynie wyniki z badania jednoramiennego dla SOL.
<i>Kelleher 2006</i> [237]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano skuteczność solifenacyny u chorych z MUI w porównaniu z chorymi z NNM.
<i>Madhuvrata 2012a</i> [238]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie oceniano badań dla SOL.
<i>Michel 2005</i> [239]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Novara 2006</i> [240]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie oceniano badań dla SOL.
<i>Oresković 2012</i> [241]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w 4-tygodniowym okresie obserwacji. W ramach przeglądu uwzględniano jedynie badania o możliwie najdłuższych okresach obserwacji.
<i>Robinson 2005</i> [242]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Robinson 2009</i> [243]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Roxburgh 2007</i> [244]	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie oceniano badań dla SOL.
<i>Ruscin 2005</i> [245]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Santos 2010</i> [246]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Sublett 2012</i> [247]	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie poglądowe dotyczące badania <i>VIBRANT</i> .
<i>Toglia 2009</i> [248]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano jakość życia, jednak dokładniejsze dane zostały przedstawione w publikacji <i>Serefs 2010</i> , dlatego publikacja <i>Toglia 2009</i> nie została włączona do analizy
<i>Toglia 2010</i> [249]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano skuteczność solifenacyny u chorych w ramach analizy w podgrupach.
<i>Tubaro 2004</i> [250]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Vardy 2011</i> [251]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu wyniki dotyczące jakości życia zostały przedstawione na wykresach. Zdecydowano o przedstawieniu dokładniejszych danych pochodzących z publikacji <i>Crosby 2011</i> .
<i>Wein 2006</i> [252]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.
<i>Yokoyama 2011</i> [253]	Niewłaściwa metodyka	W badaniu oceniano skuteczność solifenacyny u chorych w podgrupach. Wyniki dotyczące jakości życia zostały przedstawione jedynie w podgrupie chorych.
<i>Yoshimura 2002</i> [254]	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.

10.8.4. IV etap

Tabela 59.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap IV

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Vecchioli-Scaldazza 2010</i> [255]	Niewłaściwa metodyka	Badanie przeprowadzone w 30-dniowym okresie obserwacji. W ramach analizy uwzględniano jedynie badania o możliwie najdłuższych okresach obserwacji.

10.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 60.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 61.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania i okresu obserwacji?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 62.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 63.

Ocena wiarygodności badań diagnostycznych wg skali QUADAS

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy populacja uwzględniona w badaniu odpowiada populacji, która będzie ten test stosować w praktyce?		
2. Czy kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów zostały jasno opisane?		
3. Czy zastosowany test referencyjny był prawidłowy (wystarczający do potwierdzenia lub wykluczenia choroby)?		
4. Czy okres pomiędzy przeprowadzenie testu badanego i testu referencyjnego był wystarczająco krótki żeby uniknąć ewentualnej zmiany nasilenia choroby?		
5. Czy cała badana populacja lub losowo wybrana próba z tej populacji została zbadana testem referencyjnym?		
6. Czy u wszystkich pacjentów wykonano ten sam test referencyjny niezależnie od wyników testu badanego?		
7. Czy test referencyjny był niezależny od testu badanego (test badany nie powinien być elementem/częścią testu referencyjnego)?		
8. Czy sposób przeprowadzenia testu badanego został opisany z dokładnością wystarczającą do jego odtworzenia?		
9. Czy sposób przeprowadzenia testu referencyjnego został opisany z dokładnością wystarczającą do jego odtworzenia?		
10. Czy wyniki testu badanego interpretowano niezależnie od wyników (nie znając wyników) testu referencyjnego?		
11. Czy wyniki testu referencyjnego interpretowano niezależnie od wyników (nie znając wyników) testu badanego?		
12. Czy dane wykorzystywane przy interpretacji testu badanego w ramach badania będą dostępne także w praktyce klinicznej?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
13. Czy raportowano dane o wynikach testu niemożliwych do zinterpretowania lub pośrednich?		
14. Czy wyjaśniono przyczyny wykluczenia/utraty z badania?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 64.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ badanie z randomizacją = jakość wysoka ⊕ badanie obserwacyjne = jakość niska ⊕ jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania ⊕ ważna niezgodność wyników (-1) ⊕ umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych ⊕ nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) ⊕ duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> ⊕ silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) ⊕ bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) ⊕ wykazanie zależności efektu od dawki (+1) ⊕ wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 65.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ²
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna, ang. *clinical controlled trial*, CCT;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

11. Spis tabel

Tabela 1. Opis wytycznych klinicznych dotyczących wykonywania badania urodynamicznego.....	30
Tabela 2. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla solifenacyny w leczeniu chorych na OAB.....	38
Tabela 3. Opis opinii eksperckich dotyczących oceny zasadności wykonywania badania urodynamicznego u chorych z OAB	42
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Vesicare®	45
Tabela 5. Opcje stosowane w ramach obecnej praktyki klinicznej oraz opcja alternatywna ..	46
Tabela 6. Cel poszczególnych etapów przeglądu systematycznego.....	46
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań i opracowań wtórnych – etap I	49
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap II.....	53
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap III.....	56
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – etap IV	62
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy – I etap	66
Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy – II etap	71
Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy – III etap	77
Tabela 14. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy – I etap.....	81
Tabela 15. Definicje punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy – I etap.....	82
Tabela 16. Kryteria rozpoznania nadczynności mięśni wypieracza w badaniach włączonych do analizy – I etap.....	82
Tabela 17. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy – II etap.....	84

Tabela 18. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badań i przeglądów systematycznych włączonych do analizy – II etap.....	85
Tabela 19. Punkty końcowe oceniane w przeglądach systematycznych włączonych do analizy – III etap.....	87
Tabela 20. Punkty końcowe w badaniach włączonych do analizy – III etap.....	88
Tabela 21. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badań i przeglądów systematycznych włączonych do analizy – III etap.....	89
Tabela 22. Punkty końcowe oceniane w badaniu włączonym do analizy – IV etap.....	91
Tabela 23. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych z badania włączonego do analizy – IV etap.....	91
Tabela 24. Kwestionariusz OABSS.....	92
Tabela 25. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	95
Tabela 26. Ocena czułości badania urodynamicznego.....	97
Tabela 27. Ocena swoistości badania urodynamicznego.....	97
Tabela 28. Ocena wartości predykcyjnej dodatniej badania urodynamicznego.....	98
Tabela 29. Ocena wartości predykcyjnej ujemnej badania urodynamicznego.....	99
Tabela 30. Badanie urodynamiczne w ocenie chorego oraz badacza.....	99
Tabela 31. Chęć powtórzenia badania urodynamicznego w ocenie chorego.....	100
Tabela 32. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa badania urodynamicznego.....	102
Tabela 33. Średnia zmiana liczby mikcji na dobę.....	105
Tabela 34. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu na dobę.....	105

Tabela 35. Średnia zmiana liczby epizodów naglącego parcia na mocz na dobę	106
Tabela 36. Średnia zmiana liczby epizodów nietrzymania moczu z parcia naglącego na dobę.....	106
Tabela 37. Średnia zmiana liczby mikcji nocnych na dobę	107
Tabela 38. Średnia zmiana objętości wydalonego moczu w czasie mikcji	107
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	108
Tabela 40. Ocena jakości życia w skali KHQ w czasie 12 tygodni	110
Tabela 41. Ocena jakości życia w skali OAB-q w czasie 12 tygodni	111
Tabela 42. Wynik według kwestionariusza OABSS po 12 tygodniach leczenia.....	113
Tabela 43. Częstość występowania suchości w ustach po 12 tygodniach leczenia	115
Tabela 44. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Vesicare®	117
Tabela 45. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych solifenacyną	121
Tabela 46. Charakterystyka badania <i>Park 2015</i>	133
Tabela 47. Punkty końcowe oceniane w badaniu <i>Park 2015</i>	135
Tabela 48. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu <i>Park 2015</i>	135
Tabela 49. Wyniki przedstawione w badaniu <i>Park 2015</i>	136
Tabela 50 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla solifenacyny w porównaniu z placebo w populacji docelowej	137
Tabela 51. <i>Check-lista</i> zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> ...	138

Tabela 52. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I, III i IV etap	140
Tabela 53. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – II etap	140
Tabela 54. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	141
Tabela 55. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – dodatkowa ocena bezpieczeństwa	141
Tabela 56. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap I	148
Tabela 57. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap II	152
Tabela 58. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap III	152
Tabela 59. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – etap IV	154
Tabela 60. Kryteria Cook	155
Tabela 61. Ocena jakości danych wg skali Jadad	155
Tabela 62. Ocena jakości danych wg skali NICE	155
Tabela 63. Ocena wiarygodności badań diagnostycznych wg skali QUADAS	156
Tabela 64. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE	157
Tabela 65. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	158

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I	51
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II	54
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap III	60
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap IV	63

13. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009
2. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare®* (data dostępu 20.04.2015)
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
4. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1;126(5):376-80
5. Debata w ramach platformy „Dialog dla zdrowia” pt. „Pęcherz nadreaktywny – diagnostyczny absurd”, *Puls Medycyny* 2015
6. Dmochowski R., Rosenberg M., Zinner Z. i in., *Extended-Release Trosipium Chloride Improves Quality of Life in Overactive Bladder*, *Value in Health* 2009, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 251–257
7. European Medicines Agency, Assessment Report, Betmiga®, EMEA/H/C/002388, 2012
8. Gotoh M., Homma Y., Yokoyama O., Nishizawa O., *Responsiveness and Minimal Clinically Important Change in Overactive Bladder Symptom Score*, *Urology.* 2011 Oct;78(4):768-73
9. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328:1490
10. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 08.02.2015 r.)
11. Huang S.-T., *Could Overactive Bladder be a Progressive Disease? — Review of Longitudinal Epidemiologic Studies*, *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 3(Suppl 1):15-16
12. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
13. Jahnz-Różyk K., Targowski T., Walczak A., *Wybrane zagadnienia informatycznego wspomaganie diagnostyki medycznej*, Wojskowa Akademia Techniczna, 2013
14. Klingler H., Madersbacher S., Djavan B., *Morbidity of the evaluation of the lower urinary tract with transurethral multichannel pressure-flow studies*, *J Urol.* 1998 Jan;159(1):191-4.
15. Lin Y., Chieh-Lung Chou E., *Assessment of Overactive Bladder (OAB) — Symptom Scores*, *Incont Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 3(Suppl 1):9-14

16. *List Konsultanta Krajowego w dziedzinie ginekologii i położnictwa prof. zw. dr hab. med. Stanisława Radowickiego do Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti”, 2014*
17. *List Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii prof. dr hab. n. med. Marka Sosnowskiego do Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti”, 2014*
18. *List otwarty Zespołu Ekspertów do Ministra Zdrowia, 2012*
19. *List Prezesa Polskiego Towarzystwa Urologicznego Prof. dr hab. med. Zbigniewa Wolskiego do Anny Sarbak, Prezesa Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti”, 2014*
20. Lowenstein L, Pham T, Abbasy S, et al.: Observations relating to urinary sensation during detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2009, 28:497–500
21. Notte S.M., Marshall T.S., Lee M. i in., *Content validity and test-retest reliability of patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) for overactive bladder*, *BMC Urology* 2012, 12:26
22. Nowakowski Ł., Kulik-Rechberger B., Wróbel A., Rechberger T., *Pęcherz nadreaktywny – nowe spojrzenie na etiopatogenezę idiopatycznej postaci tego schorzenia*, *Ginekol Pol.* 2012, 83:844-848
23. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.*
24. Osman N.I., Chapple C.R., *Overactive bladder syndrome: Current pathophysiological concepts and therapeutic approaches*, *Arab Journal of Urology* (2013) 11, 313–318
25. Pertyński T., Wilamowska A., *Pęcherz nadreaktywny w wieku menopauzalnym kobiety – ocena zastosowania leków antymuskarynowych*, *Przegląd Menopauzalny* 2007; 3: 145–149
26. Prajsner A., *Pęcherz moczowy nadreaktywny - diagnostyka urodynamiczna*, *Przew Lek* 2001, 4, 10, 102-103
27. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.10.2011)
28. Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (data dostępu 28.04.2015)

-
29. Radziszewski P., Baranowski W., Nowak-Markwitz E. i in., *Wytyczne Zespołu Ekspertów odnośnie postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u kobiet z nietrzymaniem moczu i pęcherzem nadreaktywnym*, Ginekol Pol. 2010, 81, 789-793
 30. Radziszewski P., Baranowski W., Radowicki S. i in., *Zalecenia Zespołu Ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych*, 2013
 31. Radziszewski P., Gugala A., Majewski M. i in., *Pęcherz nadreaktywny*, Przew Lek 2007; 10: 61-67
 32. Rechberger T., Rechberger-Kulik B., *Zaburzenia czynnościowe dolnych dróg moczowych - postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne w praktyce lekarza rodzinnego*, Forum Medycyny Rodzinnej 2010, tom 4, nr 6, 397-40
 33. Sanford M., *Mirabegron: A Review of Its Use in Patients with Overactive Bladder Syndrome*, Drugs;2013, Vol. 73 Issue 11, p1213
 34. Shaw C, Williams K, Assassa PR, Jackson C (2000) Patient satisfaction with urodynamics: a qualitative study. J Adv Nurs 32(6):1356–1363
 35. UroConti, List Anny Sarbak, Prezes Zarządu Głównego Stowarzyszenia Osób z NTM „UroConti” do Sz.P. Heleny Hatki, Senator Rzeczypospolitej, 2014
 36. UroConti, Pacjent z NTM w systemie opieki zdrowotnej 2015. http://uroconti.pl/userfiles/file/Raport_NTM_2015.pdf (data dostępu 22.07.2015 r.)
 37. Uroconti, pod auspicjami World Federation of Incontinent Patients. *Sytuacja chorych na zespół pęcherza nadreaktywnego w Polsce*, 2014. http://uroconti.pl/userfiles/file/Zespol_pecherza_nadreaktywnego_-_sytuacja_pacjentow_w_Polsce.pdf (data dostępu 20.04.2015)
 38. Whiting P.F., Rutjes A.W., Westwood M.E. i in., QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med. 2011;155 (8) :529-36
 39. Wroński S., Radziszewski P., Lewczak D., Pęcherz nadreaktywny i nagłace nietrzymanie moczu - choroba jednostki czy choroba społeczeństwa. Etiologia i leczenie, Przegląd Urologiczny 2010/5 (63)
 40. Załącznik nr 7 do zarządzenia nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (data dostępu: 22.05.2015 r.)
-

Wytyczne i rekomendacje

41. Agencja Oceny technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko nr 49/14/2009 z dnia 6 lipca 2009 r. w sprawie finansowania solifenacyny (Vesicare®) w leczeniu zespołu pęcherza nadreaktywnego*, 2009, http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_49_14_2009_bursztynian_solifenacyny_Vesicare.pdf (data dostępu 19.03.2015)
42. American Urological Association/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction, *Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: aua/sufu guideline*, American Urological Association Education and Research 2014, <http://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Overactive-Bladder.pdf> (data dostępu 20.03.2015)
43. American Urological Association/Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction, *Adult urodynamics: AUA/SUFU guideline*, American Urological Association Education and Research 2012, <http://www.sufu.org/docs/news/UDS-Guideline-061014.aspx> (data dostępu 20.03.2015)
44. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation and reconsideration and reasons for recommendation, Solifenacin, Vesicare® Astellas Pharma Canada Inc.*, 2007, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Vesicare_Jan-24-2007.pdf 1-2
45. Canadian Expert Drug Advisory Committee, *CEDAC final recommendation and reasons for recommendation, Solifenacin Resubmission, Vesicare® Astellas Pharma Canada Inc.*, 2009, http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Vesicare-Resubmission_1_June-17-2009.pdf 1-3
46. Canadian Urological Association, *2012 Update: Guidelines for Adult Urinary Incontinence Collaborative Consensus Document for the Canadian Urological Association*, Canadian Urological Association Journal 2012, 6(5), 354-63, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478335/pdf/cuaj-5-354.pdf> (data dostępu 20.03.2015)
47. European Association of Urology, *Guidelines on Urinary Incontinence*, 2014, http://uroweb.org/wp-content/uploads/20-Urinary-Incontinence_LR.pdf (data dostępu 23.03.2015)
48. Gormley E.A., Lightner D.J., Faraday M., Prasan Vasavada S., *Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment*; J Urol. 2015;193 (5): 1572-80

-
49. Haute Autorité Santé, Transparency Committee, *VESICARE 5 mg, coated tablet B/30; VESICARE 10 mg, coated tablet B/30*, 7 October 2009, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/vesicare_ct_6967.pdf (data dostępu 19.03.2015)
 50. Haute Autorité Santé, Transparency Committee, *VESICARE 5 mg, film-coated tablet B/30; VESICARE 10 mg, film-coated tablet B/30*, 26 June 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/vesicare_ct12760.pdf (data dostępu 19.03.2015)
 51. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women*, 2015, <http://www.nice.org.uk/guidance/cg171/resources/guidance-urinary-incontinence-pdf> (data dostępu 23.03.2015)
 52. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee, *Public Summary Documents by Product Solifenacin succinate, tablet, 5 mg & 10 mg, Vesicare®*, July 2007 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-07/Solifenacin%20Vesicare%20PSD%205.11%20Arrow%20FINAL.pdf> (data dostępu 19.03.2015)
 53. Pharmaceutical Benefit Advisory Committee, *Public Summary Documents by Product Solifenacin tablet, 5 mg and 10 mg (as succinate) Vesicare®*, July 2010 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/Solifenacin_VESICARE_Orphan.pdf (data dostępu 19.03.2015)
 54. Polskie Towarzystwo Urologiczne, *Zasady postępowania u chorych z nietrzymaniem moczu*, PTU 2010, http://uroweb.org/wp-content/uploads/Guidelines_UI.pdf (data dostępu 23.03.2015)
 55. Radziszewski P., Baranowski W., Radowicki S. i in., *Zalecenia zespołu ekspertów odnośnie leczenia pęcherza nadreaktywnego z wykorzystaniem nowych technologii medycznych*, Przegląd Urologiczny 2014, 2 (84)
 56. Radziszewski P., Rechberger T., Sosnowski M. Wolski Z., *Wytyczne ekspertów odnośnie badań urodynamicznych niezbędnych do rozpoznania pęcherza nadreaktywnego*, Przegląd Urologiczny 2013, 4 (80), <http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?2466>
 57. Scottish Medicines Consortium, *Re-Submission solifenacin succinate tablets 5mg, 10mg (Vesicare®) No. (129/04)*, Yamanouchi 2005 https://www.scottishmedicines.org.uk/files/solifenacin__Vesicare__RESUBMISSION__129-04_.pdf (data dostępu 19.03.2015)
-

Badania włączone do analizy – etap I

58. Al-Zahrani A., Gajewski J., *Association of symptoms with urodynamic findings in men with overactive bladder syndrome*, BJU Int. 2012 Dec;110(11 Pt C):E891-5
59. Digesu G, Khullar V., Cardozo L., Salvatore S., *Overactive bladder symptoms: do we need urodynamics?*, Neurourol Urodyn. 2003;22(2):105-8
60. Giarenis I., Mastoroudes H., Srikrishna S. i in., *Is there a difference between women with or without detrusor overactivity complaining of symptoms of overactive bladder?* BJU Int. 2013 Aug;112(4):501-7
61. Hashim H., Abrams P., *Is the bladder a reliable witness for predicting detrusor overactivity?* J Urol. 2006 Jan;175(1):191-4
62. Jeong S., Lee S, Jeong C. i in., *Clinical and urodynamic differences among women with overactive bladder according to the presence of detrusor overactivity*, Int Urogynecol J. 2013 Feb;24(2):255-61
63. Oh S., Son H., Jeong J., Ku J., *Patients' experience with ambulatory urodynamics. A prospective study*, Scand J Urol Nephrol. 2006;40(5):391-6

Badania włączone do analizy – etap II

64. Choe J., Lee J., Seo J., *Urodynamic studies in women with stress urinary incontinence: Significant bacteriuria and risk factors*, Neurourol Urodyn. 2007;26(6):847-51
65. Ku J., Kim S., Kim H. i in., *Patients experience with a urodynamic study: a prospective study in 208 patients*, J Urol (2004) 171:2307–2310
66. Tong A., Cheon W., *Urinary tract infection after urodynamic study in women*, Hong Kong J Gynaecol Obstet Midwifery 2005;5:22e5
67. Tsai S., Kung F., Chuang F. i in., *Evaluation of the relationship between urodynamic examination and urinary tract infection based on urinalysis results*, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2013, 52 (4) (pp 493-497)
68. Yenilmez A., Kebapci N., Isikli B. i in., *Morbidity after urodynamic study in diabetic patients*, Acta Diabetologica. 2009, 46 (3) (pp 197-202)
69. Yip S., Fung K., Pang M. i in., *A study of female urinary tract infection caused by urodynamic investigation*, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004, 190 (5) (pp 1234-1240)

Badania włączone do analizy – etap III

70. Abrams P., Artibani W., Gajewski J., Hussain I., Assessment of treatment outcomes in patients with overactive bladder: Importance of objective and subjective measures, *Urology* 2006, 68 (2 SUPPL.) (pp 17-28)
71. Allahdin S., Oo N., *An overview of treatment of overactive bladder syndrome in women*, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012, 32 (3) (pp 217-221)
72. Bhosle M., Wagner S., Ghantaji S., Balkrishnan R., *Outcomes associated with pharmacotherapy in overactive bladder. Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2005, 5 (4) (pp 447-456)
73. Buser N., Ivic S., Kessler T. i in., *Efficacy and Adverse Events of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: Network Meta-analyses*, *European urology* 2012, 62 1040–1060
74. Chapple C., Khullar V., Gabriel Z., Dooley J., *The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: A systematic review and meta-analysis*, *European Urology* 2005, 48 (1) (pp 5-26)
75. Chapple C., Khullar V., Gabriel Z., i in., *The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis*, *European Urology* 2008, 54 (3) (pp 543-562)
76. Colli E., Parazzini F., Olivieri L. i in., *Number of Daytime Micturitions and Volume Voided per Micturition in the Evaluation of Efficacy of Drugs for Overactive Bladder: Findings from Randomized Clinical Trials*, *European Urology* 2007, 52 (2) (pp 525-530)
77. Cornu J., Haab F., *Pharmacological treatment of idiopathic overactive bladder: A literature review*, *Progres en Urologie* 2013, 23 (4) (pp 227-236)
78. Crosby R., Mathias S., Marshall T., *Relationships between symptoms, symptom bother, and health-related quality of life in patients with overactive bladder taking solifenacin or placebo in the VIBRANT study*, *International Journal of Clinical Practice* 2011, 65 (2) (pp 211-218)
79. Guay D., *Drug forecast - Solifenacin: An investigational anticholinergic for overactive bladder*, *Consultant Pharmacist*. 19 (5) (pp 437-444), 2004
80. Hartmann K., *Treatment of overactive bladder in women (Structured abstract)*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2009 no 1 pg 1
81. Karram M., Toglia M., Serels S. i in., *Treatment With Solifenacin Increases Warning Time and Improves Symptoms of Overactive Bladder: Results From VENUS, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*, *Urology* 2009, 73 (1) (pp 14-18)

-
82. Luo D., Liu L., Han P. i in., *Solifenacin for overactive bladder: A systematic review and meta-analysis*, International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction 2012, 23 (8) (pp 983-991)
 83. Madhuvrata P., Cody J., Ellis G. i in., *Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults*, Cochrane database of systematic reviews 2012, 1 (pp CD005429)
 84. Maman K., Aballea S., Nazir J. i in., *Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: A systematic literature review and mixed treatment comparison*, European Urology 2014, 65 (4) (pp 755-765), 2014
 85. Maniscalco M., Singh-Franco D., Wolowich W., Torres-Colon R., *Solifenacin succinate for the treatment of symptoms of overactive bladder*, Clinical Therapeutics 2006, 28 (9) (pp 1247-1272)
 86. McDonagh M., Selover D., Santa J., Lopez S., *Oregon Health & Science University; 2005 Dec. Drug Class Reviews*, Drug Class Review on Agents for Overactive Bladder: Final Report
 87. McDonagh M., Selover D., Santa J., Thakurta S., *Oregon Health & Science University; 2009 Mar. Drug Class Reviews*, Drug Class Review: Agents for Overactive Bladder: Final Report Update 4 [Internet].
 88. Meek P., *Overactive bladder drugs and constipation: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials (Structured abstract)*, Digestive Diseases and Sciences 2011, vi 56 no 1 pg 7-18
 89. Mongiu A., Lerner L., *Clinical Differences Between Solifenacin and Tolterodine*, Current Bladder Dysfunction Reports 2011, 6 (1) (pp 1-6)
 90. Nabi G., Cody J., Ellis G. i in., *Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults*, Cochrane database of systematic reviews 2006, (4) (pp CD003781)
 91. Novara G., Galfano A., Secco S. i in., *Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Antimuscarinic Drugs for Overactive Bladder*, European Urology 2008, 54 (4) (pp 740-764), 2008
 92. Oefelein M., *Safety and tolerability profiles of anticholinergic agents used for the treatment of overactive bladder*, Drug Safety 2011, 34 (9) (pp 733-754)
 93. Park J., Chun J., Kim J. i in., *A prospective, observational study to assess the association between dry mouth and solifenacin treatment in patients with overactive bladder syndrome*, Int Urol Nephrol (2015) 47:235–242
-

-
94. Rai B., Cody J., Alhasso A., Stewart L., *Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for non-neurogenic overactive bladder syndrome in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 no 12
 95. Reynolds S., McPheeters M., Blume J., *Comparative Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladder in Women A Systematic Review and Meta-analysis*, *Obstetrics & gynecology* vol. 125, No. 6, 2-15: 1423-1432
 96. Serels S., Toglia M., Forero-Schwanhaeuser S., He W., *Impact of solifenacin on diary-recorded and patient-reported urgency in patients with severe overactive bladder (OAB) symptoms*, *Current Medical Research and Opinion* 2010, 26 (10) (pp 2277-2285)
 97. Vardy M., Mitcheson H., Samuels T. i in., *Effects of solifenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: Results from VIBRANT - A double-blind, placebo-controlled trial*, *International Journal of Clinical Practice* 2009, 63 (12) (pp 1702-1714)
 98. Yamaguchi O., Marui E., Kakizaki H. i in., *Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder*, *BJU International* 2007, 100 (3) (pp 579-587), 2007

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

99. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Vesicare®* (data dostępu 12.10.2015)
100. Dane zgłoszone do Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html (data dostępu: 12.10.2015)
101. Food and Drug Administration, *VESICARE- solifenacin succinate tablet, film coated Cardinal Health. Highlights of prescribing information*, 2015 (data dostępu 12.10.2015)

Badania włączone do analizy – etap IV

102. Tanaka Y. Masumori N. I Tsukamoto T., *Urodynamic effects of solifenacin in untreated female patients with symptomatic overactive bladder*, *International Journal of Urology* (2010) 17, 796–800
-

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap I

103. Abou-Gamrah A., Fawzy M., Sammour H., Tadros S., *Ultrasound assessment of bladder wall thickness as a screening test for detrusor instability*, Archives of Gynecology and Obstetrics 2014, 289 (5) (pp 1023-1028)
104. Al-Ghazo M., Ghalayini I., Al-Azab R. i in., *Urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder symptoms*, Int Neurourol J. 2011 Mar;15(1):48-54
105. Alloussi S., Al-Kaabneh A., Ziegler M. i in., *Neuropathic voiding dysfunction – Video-urodynamic classification*, Diabetes, Stoffwechsel und Herz, 2012, 21 (2) (pp 85-89)
106. Al-Shaiji T., Radomski S., *Relationship between Body Mass Index and Overactive Bladder in Women and Correlations with Urodynamic Evaluation*, Int Neurourol J. 2012 Sep;16(3):126-31
107. Athanasopoulos Anastasios A., Arlandis Guzman S., *Reevaluating the Health-Related Quality of Life Impact and the Economic Burden of Urgency Urinary Incontinence*, European Urology, 2011, Supplements. 10 (1) (pp 3-7)
108. Blaivas J., Marks B., Weiss J. i in., *Differential Diagnosis of Overactive Bladder in Men*, Journal of Urology 2009, 182 (6) (pp 2814-2818)
109. Blatt A., Titus J., Chan L., *Ultrasound measurement of bladder wall thickness in the assessment of voiding dysfunction*, J Urol. 2008 Jun;179(6):2275-8
110. Bosch J., Cardozo L., Hashim H. i in., *Constructing trials to show whether urodynamic studies are necessary in lower urinary tract dysfunction*, Neurourol Urodyn. 2011 Jun;30(5):735-40
111. Bradley C., Smith K., Kreder K., *Urodynamic Evaluation of the Bladder and Pelvic Floor*, Gastroenterology Clinics of North America 2008, 37 (3) (pp 539-552)
112. Bradshaw H., Radley S., Rosario D., Chapple C., *Towards a better understanding of involuntary detrusor activity*, BJU Int. 2005 Apr;95(6):799-803
113. Brown E., Krlin R., Winters J., *Urodynamics: examining the current role of UDS testing. What is the role of urodynamic testing in light of recent AUA urodynamics and overactive bladder guidelines and the VALUE study?* Curr Urol Rep. 2013 Oct;14(5):403-8
114. Brubaker L., *An evidence-based approach to urodynamic testing*, BJOG. 2013 Jan;120(2):127-9
115. Chapple C., *Overactive bladder and underactive bladder: a symptom syndrome or urodynamic diagnosis?* Neurourol Urodyn. 2013 Apr;32(4):305-7

-
116. Chapple C., Roehrborn C., *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: Focus on the bladder*, European Urology 2006, 49 (4) (pp 651-658)
117. Chiang C., Fan Y., Lin A., Chen K., *First morning voided volume as a valuable tool for evaluating patients with overactive bladder*, Urological Science 2014, 25 (3) (pp 79-82)
118. Chou E., Blaivas J., Chou L., Flisser A. i in., *Urodynamic characteristics of mixed urinary incontinence and idiopathic urge urinary incontinence*, Neurourol Urodyn. 2008;27(5):376-8
119. Chung M., Butrick C., Chung C., *The overlap of interstitial cystitis/painful bladder syndrome and overactive bladder*, JSLS. 2010 Jan-Mar;14(1):83-90
120. Chung S., Chiu B., Kuo H. i in., *Transabdominal ultrasonography of detrusor wall thickness in women with overactive bladder*, BJU International 2010, 105 (5) (pp 668-672)
121. Chung S., Liao C., Chen Y., Kuo H., *Urgency severity scale could predict urodynamic detrusor overactivity in patients with overactive bladder syndrome*, Neurourol Urodyn. 2011 Sep;30(7):1300-4
122. Clement K., Lapitan C., Omar I., Glazener A., *Urodynamic studies for management of urinary incontinence in children and adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; 10
123. Colli E., Artibani W., Goka J. i in., *Are urodynamic tests useful tools for the initial conservative management of non-neurogenic urinary incontinence? A review of the literature*, Eur Urol. 2003 Jan;43(1):63-9
124. Daan N., Schweitzer K., van der Vaart C., *Associations between subjective overactive bladder symptoms and objective parameters on bladder diary and filling cystometry*, Int Urogynecol J. 2012 Nov;23(11):1619-24
125. Deffontaines R., Jousse M., Verollet D. i in., *Cold perception of the bladder during ice water test. Study on 120 patients*, Ann Phys Rehabil Med. 2010 Nov;53(9):559-67
126. Diamond P., Hassonah S., Alarab M. i in., *The prevalence of detrusor overactivity amongst patients with symptoms of overactive bladder: a retrospective cohort study*, Int Urogynecol J. 2012 Nov;23(11):1577-80
127. Duggan P., *Urodynamic diagnoses and quality of life in women presenting for evaluation of urinary incontinence*, Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011 Oct;51(5):416-20
128. Fan Y., Lin C., Lin A., Chen K., *Are patients with the symptoms of overactive bladder and urodynamic detrusor overactivity different from those with overactive bladder but not detrusor overactivity?*, J Chin Med Assoc. 2011 Oct;74(10):455-9
-

-
129. Flisser A., Walmsley K., Blaivas J., *Urodynamic classification of patients with symptoms of overactive bladder*, Journal of Urology 2003. 169 (2) (pp 529-533)
130. Frenkl T., Railkar R., Palcza J. i in., *Variability of urodynamic parameters in patients with overactive bladder*, Neurourol Urodyn. 2011 Nov;30(8):1565-9
131. Grossman S., Lovatsis D., *Overactive bladder: correlating symptoms with low cystometric capacity*, Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2010 May;16(3):158-63
132. Guralnick M., Grimsby G., Liss M. i in., *Objective differences between overactive bladder patients with and without urodynamic proven detrusor overactivity*, International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction 2010, 21 (3) (pp 325-329)
133. Haessler A., Nguyen J., Bhatia N., *Impact of urodynamic based incontinence diagnosis on quality of life in women*, Neurourol Urodyn. 2009;28(3):183-7
134. Haylen B., Chetty N., Logan V. i in., *Is sensory urgency part of the same spectrum of bladder dysfunction as detrusor overactivity?* Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007 Feb;18(2):123-8
135. Haylen B., Chiu T., Avery D., Zhou J., Law M., *Improving the clinical prediction of detrusor overactivity by utilizing additional symptoms and signs to overactive bladder symptoms alone*, Int Urogynecol J. 2014 Aug;25(8):1115-20
136. Heesakkers J., Vriesema J., *The role of urodynamics in the treatment of lower urinary tract symptoms in women*, Curr Opin Urol. 2005 Jul;15(4):215-21
137. Jeong S., Kim H., Lee B. i in., *Women with pure stress urinary incontinence symptoms assessed by the initial standard evaluation including measurement of post-void residual volume and a stress test: Are urodynamic studies still needed?* Neurourology and Urodynamics 2012, 31 (4) (pp 508-512)
138. Karami H., Valipour R., Lotfi B. i in., *Urodynamic findings in young men with chronic lower urinary tract symptoms*, Neurourol Urodyn. 2011 Nov;30(8):1580-5
139. Khullar V., *The role of ambulatory urodynamics in the assessment of urgency*, Advanced Studies in Medicine 2004, 4 (10 C) (pp S852-S855)
140. Kim J., Park E., Hong S. i in., *Changes of urinary nerve growth factor and prostaglandins in male patients with overactive bladder symptom*, Int J Urol. 2005 Oct;12(10):875-80
141. Kim J., Park E., Seo S. i in., *Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder*, J Urol. 2006 May;175(5):1773-6
-

-
142. Kuo H., Liu H., Chancellor M., *Urinary nerve growth factor is a better biomarker than detrusor wall thickness for the assessment of overactive bladder with incontinence*, Neurourol Urodyn. 2010 Mar;29(3):482-7
143. Kuo H., *Measurement of detrusor wall thickness in women with overactive bladder by transvaginal and transabdominal sonography*, International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction 2009, 20 (11) (pp 1293-1299)
144. Kuo H., *Potential Biomarkers Utilized to Define and Manage Overactive Bladder Syndrome*, LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms 2012, 4 (SUPPL. 1) (pp 32-41)
145. Kuo H., *Videourodynamic analysis of pathophysiology of men with both storage and voiding lower urinary tract symptoms*, Urology. 2007 Aug;70(2):272-6
146. Latthe P., Champaneria R., Khan K., *Systematic review of the accuracy of ultrasound as the method of measuring bladder wall thickness in the diagnosis of detrusor overactivity*, International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction 2010, 21 (8) (pp 1019-1024)
147. Lee S., Kim H., Kim A., Kim J., *Overactive bladder is not only overactive but also hypersensitive*, Urology. 2010 May;75(5):1053-9
148. Lien C., Chieh-Lung Chou E., *Outcome Measurement of Overactive Bladder*, LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms 2012, 4 (SUPPL. 1) (pp 62-66)
149. Liu H., Chen C., Kuo H., *Urinary nerve growth factor levels in overactive bladder syndrome and lower urinary tract disorders*, J Formos Med Assoc. 2010 Dec;109(12):862-78
150. Liu H., Tyagi P., Chancellor M., Kuo H., *Urinary nerve growth factor but not prostaglandin E2 increases in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and detrusor overactivity*, BJU International. 2010, 106 (11) (pp 1681-1685)
151. López-Fando L., Carracedo D., Jiménez M. i in., *Cost-effectiveness analysis of main diagnosis tools in women with overactive bladder. Clinical history, micturition diary and urodynamic study*, Actas Urol Esp. 2015 January - February;39(1):40-46
152. Malone-Lee J., Al-Buheissi S., *Does urodynamic verification of overactive bladder determine treatment success? Results from a randomized placebo-controlled study*, BJU Int. 2009 Apr;103(7):931-7
153. Malone-Lee J., Henshaw D., Cummings K, *Urodynamic verification of an overactive bladder is not a prerequisite for antimuscarinic treatment response*, BJU Int. 2003 Sep;92(4):415-7
-

-
154. Mastoroudes H., Giarenis I., Vella M. i in., *Use of near infrared spectroscopy as an alternative to videourodynamics to detect detrusor overactivity in women with the overactive bladder syndrome*, Urology. 2012 Sep;80(3):547-50
155. McEleny K., Leonard A., Hasan T., *The repeat use of a filling/voiding cystometrogram does not alter the urodynamic diagnosis in adults with idiopathic detrusor overactivity*, British Journal of Medical and Surgical Urology 2009, 2 (4) (pp 154-159)
156. Nager C., Brubaker L., Litman H. i in., *Urinary Incontinence Treatment Network. A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery*, N Engl J Med. 2012 May 24;366(21):1987-97
157. Nitti V., Rovner E., Bavendam T., *Response to fesoterodine in patients with an overactive bladder and urgency urinary incontinence is independent of the urodynamic finding of detrusor overactivity*, BJU Int. 2010 May;105(9):1268-75
158. Nowakowski L., Wróbel A., Jankiewicz K., *The influence of mesh pelvic floor reconstructive surgery on OAB symptoms*, Ginekol Pol. 2014 Oct;85(10):760-4
159. Oh S., Son H., Jeong J., Ku J., *Anticholinergics [corrected] in patients with overactive bladder: Assessment of ambulatory urodynamics and patient perception*, Neurourol Urodyn. 2007;26(6):789-93
160. Panayi D., Khullar V., Digesu G. i in., *Is ultrasound estimation of bladder weight a useful tool in the assessment of patients with lower urinary tract symptoms?*, International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction 2009, 20 (12) (pp 1445-1449)
161. Pannek J., Pieper P., *Clinical usefulness of ambulatory urodynamics in the diagnosis and treatment of lower urinary tract dysfunction*, Scand J Urol Nephrol. 2008;42(5):428-32
162. Park K., Huh J., *Association of urinary urgency and delay time of micturition in women with overactive bladder*, International Neurourology Journal. 2014, 18 (3) (pp 150-154)
163. Prieto L., Castro D., Esteban M. i in., *Descriptive epidemiological study of the diagnosis of detrusor overactivity in Urodynamic Units in Spain*, Actas Urologicas Espanolas. 2012, 36 (1) (pp 21-28)
164. Radley S., Rosario D., Chapple C., Farkas A., *Conventional and ambulatory urodynamic findings in women with symptoms suggestive of bladder overactivity*, J Urol. 2001 Dec;166(6):2253-8
165. Rapp D., Neil N., Govier F., Kobashi K., *Bladder sensation measures and overactive bladder*, J Urol. 2009 Sep;182(3):1050-4
-

-
166. Roongruangsilp U., Lertsithichai P., Kochakarn W., Ratana-Olarn K., *Correlation between symptoms and urodynamic findings in Thai female patients with urinary incontinence*, Journal of the Medical Association of Thailand 2005, 88 (3) (pp 364-370)
167. Rovner E., Goudelocke C., *Urodynamics in the evaluation of overactive bladder*, Current Urology Reports 2010, 11 (5) (pp 343-347)
168. Rutman M., Cha D., Blaivas J., *How do urodynamics findings influence the treatment of the typical patient with overactive bladder?*, Curr Urol Rep. 2012 Oct;13(5):370-8
169. Saleem A., *In women with urinary incontinence how necessary is cystometry?*, J Pak Med Assoc. 2010 May;60(5):356-9
170. Schumacher S., *When is a urodynamic investigation indicated for overactive bladder?*, Urologe - Ausgabe A., 2003, 42 (6) (pp 801-806)
171. Seki N., Yuki K., Takei M. i in., *Analysis of the prognostic factors for overactive bladder symptoms following surgical treatment in patients with benign prostatic obstruction*, Neurourol Urodyn. 2009;28(3):197-201
172. Sekido N., Hinotsu S., Kawai K., i in., *How many uncomplicated male and female overactive bladder patients reveal detrusor overactivity during urodynamic study?*, Int J Urol. 2006 Oct;13(10):1276-9
173. Serati M., Salvatore S., Cattoni E i in., *Ultrasound measurement of bladder wall thickness in different forms of detrusor overactivity*, International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction, 2010, 21 (11) (pp 1405-1411)
174. Serati M., Salvatore S., Siesto G. i in., *Urinary symptoms and urodynamic findings in women with pelvic organ prolapse: is there a correlation? Results of an artificial neural network analysis*, Eur Urol. 2011 Aug;60(2):253-60
175. Shahab N., Seki N., Takahashi R. i in., *The profiles and patterns of detrusor overactivity and their association with overactive bladder symptoms in men with benign prostatic enlargement associated with detrusor overactivity*, Neurourol Urodyn. 2009;28(8):953-8
176. Sirls L., Richter H., Litman H. J, i in., *Urinary Incontinence Treatment Network, The effect of urodynamic testing on clinical diagnosis, treatment plan and outcomes in women undergoing stress urinary incontinence surgery*, J Urol. 2013 Jan;189(1):204-9
177. South M., Romero A., Jamison M. i in., *Detrusor overactivity does not predict outcome of sacral neuromodulation test stimulation*, Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2007 Dec;18(12):1395-8
178. Toh K., Ng C., *Urodynamic studies in the evaluation of young men presenting with lower urinary tract symptoms*, Int J Urol. 2006 May;13(5):520-3
-

-
179. Valdevenito J., Leonard A., Griffiths C. i in., *Differences in urodynamic voiding variables recorded by conventional cystometry and ambulatory monitoring in symptomatic women*, Int Braz J Urol. 2014 Sep-Oct;40(5):666-75
180. Van Brummen H., Heintz A., van der Vaart C., *The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry*, Neurourol Urodyn. 2004;23(1):38-42
181. Van Koeveringe G., Rahnama'i M., Berghmans B., *The additional value of ambulatory urodynamic measurements compared with conventional urodynamic measurements*, BJU Int. 2010 Feb;105(4):508-13
182. Van Leijssen S., Kluivers K., Mol B. i in., *Can preoperative urodynamic investigation be omitted in women with stress urinary incontinence? A non-inferiority randomized controlled trial*, Neurourology and Urodynamics 2012, 31 (7) (pp 1118-1123)
183. Van Waalwijk Van Doorn E., Ambergen A., *Diagnostic assessment of the overactive bladder during the filling phase: The detrusor activity index*, BJU International 1999, Supplement. 83 (2) (pp 16-21)
184. Vella M., Robinson D., Cardozo L. i in., *Predicting detrusor overactivity using a physician-based scoring system*, Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2008 Sep;19(9):1223-7
185. Wilamowska A., Stachowiak G., Stetkiewicz T i in., *Bladder wall thickness - A method for diagnosing overactive bladder*, Przegląd Menopauzalny 2008, 12 (5) (pp 269-272)
186. Williams J., Hashim H., *New developments in the diagnosis and management of overactive bladder*, Clinical Practice 2013, 10 (1) (pp 79-87)
187. Yeniel A., Ergenoğlu M., Meseri R. i in., *How frequent are overactive bladder symptoms in women with urodynamic verification of an overactive bladder?*, J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012 Jun 1;13(2):98-101
188. Yeung J., Eschenbacher M., Pauls R., *Pain and embarrassment associated with urodynamic testing in women*, Int Urogynecol J. 2014 May;25(5):645-50
189. Yokoyama T., Kumon H., Nagai A., *Correlation of urinary nerve growth factor level with pathogenesis of overactive bladder*, Neurourol Urodyn. 2008;27(5):417-20
190. Zimmern P., Litman H., Nager C. i in., *Urinary Incontinence Treatment Network, Pre-operative urodynamics in women with stress urinary incontinence increases physician confidence, but does not improve outcomes*, Neurourol Urodyn. 2014 Mar;33(3):302-6
-

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap II

191. Almallah Y, Rennie C., Stone J., Lancashire M., *Urinary tract infection and patient satisfaction after flexible cystoscopy and urodynamic evaluation*, *Urology*, 2000, 56 (1) (pp 37-39)
 192. Anders K., Cardozo L., Ashman O., Khullar V., *Morbidity after ambulatory urodynamics*, *Neurourology and Urodynamics* 2002, 21 (5) (pp 461-463)
 193. Bilavsky E., Pfeffer I., Tarabeia J., *Outbreak of multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa infection following urodynamic studies traced to contaminated transducer*, *J Hosp Infect.* 2013 Apr;83(4):344-6
 194. Bothig R., Fiebag K., Thietje R., *Morbidity of urinary tract infection after urodynamic examination of hospitalized SCI patients: The impact of bladder management*, *Spinal Cord.* 2013, 51 (1) (pp 70-74)
 195. Brostrom S., Jennum P., Lose G., *Morbidity of urodynamic investigation in healthy women*, *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction.* 2002, 13 (3) (pp 182-184)
 196. Christian R., *Do prophylactic antibiotics reduce UTI risk after urodynamic studies?* *American Journal of Nursing.* 2014, 114 (2) (pp 20)
 197. Chung D., Dillon B., Kurta J., *Detrusor underactivity is prevalent after radical prostatectomy: a urodynamic study including risk factors*, *Can Urol Assoc J.* 2012 Jan 24:1-5
 198. Dass A., Lo T., Khanuengkitkong S., Tan Y., *Bacteriuria and safety of female urodynamic studies*, *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction* 2013, 24 (4) (pp 677-682)
 199. Foon R., Toozs-Hobson P., Latthe P., *Prophylactic antibiotics to reduce the risk of urinary tract infections after urodynamic studies*, *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 10 (pp CD008224), 2012
 200. Joseph A., Albo M., *Urodynamics: the incidence of urinary tract infection and autonomic dysreflexia in a challenging population*, *Urologic nursing : official journal of the American Urological Association Allied.* 2004, 24 (5) (pp 390-393)
 201. Kim B., Lim J., Lee S. i in., *The Relation between Postvoid residual and Occurrence of Urinary Tract Infection after Stroke in Rehabilitation Unit*, *Ann Rehabil Med.* 2012 Apr;36(2):248-53
-

202. Latthe P., Foon R., Toozs-Hobson P., *Prophylactic antibiotics in urodynamics: A systematic review of effectiveness and safety*, *Neurourology and Urodynamics*. 2008, 27 (3) (pp 167-173)
203. Logadottir Y., Dahlstrand C., Fall M. i in., *Invasive urodynamic studies are well tolerated by the patients and associated with a low risk of urinary tract infection*, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2001, 35 (6) (pp 459-462)
204. Okorochoa I., Cumming G., Gould I., *Female urodynamics and lower urinary tract infection*, *BJU International*. 2002, 89 (9) (pp 863-867)
205. Pannek J., Nehiba M., *Morbidity of urodynamic testing in patients with spinal cord injury: Is antibiotic prophylaxis necessary?* *Spinal Cord*. 2007, 45 (12) (pp 771-774)
206. Peschers U., Kempf V., Jundt K., *Antibiotic treatment to prevent urinary tract infections after urodynamic evaluation*, *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2001, 12 (4) (pp 254-257)
207. Quek P., Tay L., *Morbidity and significant bacteriuria after urodynamic studies*, *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 2004, 33 (6) (pp 754-757)
208. Shabbir S., Zahid M., Qazi A., *To determine association and assessment between urinary tract infection and urodynamic examination based on urinalysis results*, *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2014, 8 (4) (pp 979-982)
209. Yokoyama T., Nozaki K., Nose H. i in., *Tolerability and morbidity of urodynamic testing: A questionnaire-based study*, *Urology*. 2005, 66 (1) (pp 74-76)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap III

210. Abrams P., Kelleher C., Staskin D. i in., *Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: Efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (symphony)*, *European Urology* 2015, 67 (3) (pp 577-588)
211. Armitage J., Emberton M., *The role of anticholinergic drugs in men with lower urinary tract symptoms*, *Current Opinion in Urology* 2008, 18 (1) (pp 11-15)
212. Athanasopoulos A., *Antimuscarinics and bladder outlet obstruction: From a contraindication to an indication?*, *Neurourol Urodyn* 2010, 29 Suppl 1:S46-50
213. Athanasopoulos A., Chapple C., Fowler C. i in., *The role of antimuscarinics in the management of men with symptoms of overactive bladder associated with concomitant bladder outlet obstruction: An update*, *European Urology* 2011, 60 (1) (pp 94-105)

-
214. Athanasopoulos A., Cruz F., *The medical treatment of overactive bladder, including current and future treatments*, Expert Opin Pharmacother 2011, 12(7):1041-55.
215. Aydoğmuş Y., Sunay M., Arslan H. i in., *Acupuncture versus solifenacin for treatment of overactive bladder and its correlation with urine nerve growth factor levels: a randomized, placebo-controlled clinical trial*, Urol Int. 2014, 93(4):437-43
216. Basra R., Kelleher C., *A review of solifenacin in the treatment of urinary incontinence*, Ther Clin Risk Manag. 2008, 4(1):117-28
217. Brunton S., Kuritzky L., *Recent developments in the management of overactive bladder: Focus on the efficacy and tolerability of once daily solifenacin succinate 5 mg*, Current Medical Research and Opinion 2005, 21 (1) (pp 71-80)
218. Cardozo L., Amarenco G., Pushkar D. i in., *Severity of overactive bladder symptoms and response to dose escalation in a randomized, double-blind trial of solifenacin (SUNRISE)*, BJU International. 2013, 111 (5) (pp 804-810)
219. Cardozo L., Hessdorfer E., Milani R. i in., *Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial*, BJU International 2008, 102 (9) (pp 1120-1127)
220. Cardozo L., Lisec M., Millard R. i in., *Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder*, Journal of Urology 2004, 172 (5 I) (pp 1919-1924)
221. Cardozo L., *The overactive bladder syndrome: Treating patients on an individual basis*, BJU International 2007, 99 (SUPPL. 3) (pp 1-7)
222. Chapple C., *Antimuscarinics in men with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia*, Curr Opin Urol. 2010, 20(1):43-8
223. Chapple C., Arano P., Bosch J. i in., *Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study*, BJU International 2004, 93 (1) (pp 71-77)
224. Chapple C., Rechberger T., Al-Shukri S. i in., *Randomized, double-blind placebo-and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder*, BJU International 2004, 93 (3) (pp 303-310)
225. Chapple C., Rosenberg M., Brenes F., *Listening to the patient: a flexible approach to the use of antimuscarinic agents in overactive bladder syndrome*, BJU Int. 2009 Oct;104(7):960-7
-

-
226. Chu F., Smith N., Uchida T., *Efficacy and safety of solifenacin succinate 10 mg once Daily: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in patients with overactive bladder*, Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental 2009, 70 (6) (pp 405-420)
227. Colli E., Digesu G., Olivieri L., *Overactive bladder treatments in early phase clinical trials. Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2007, 16 (7) (pp 999-1007)
228. Djavan B., Margreiter M., Dianat S., *An algorithm for medical management in male lower urinary tract symptoms*, Curr Opin Urol. 2011, 21(1):5-12
229. Gallegos P., Frazee L., *Anticholinergic therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia*, Pharmacotherapy 2008, 28 (3) (pp 356-365)
230. Goepel M., Schultz-Lampel D., *Anticholinergic agents for overactive bladder syndrome: current head-to-head comparison*, Urologe A. 2011, 50(7):802-5
231. Gollar K., Young D., Bailen J. i in., *Efficacy of solifenacin for overactive bladder symptoms, symptom bother, and health-related quality of life in patients by duration of self-reported symptoms: a secondary analysis of the VIBRANT study*, Urologic nursing 2912, 32 (1) (pp 38-46, 50)
232. Hanna-Mitchell A., *Pathophysiology of idiopathic overactive bladder and the success of treatment: a systematic review from ICI-RS 2013 (Provisional abstract)*, Database of Abstracts of Reviews of Effects 2014 no 1 pg 611-617
233. Hashim H., Abrams P., *Treatment of overactive bladder syndrome and detrusor overactivity*, Reviews in Gynaecological Practice 2005, 5 (4) (pp 243-250)
234. Herbison P., Hay-Smith J., Ellis G., Moore K., *Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: Systematic review*, British Medical Journal 2003, 326 (7394) (pp 841-844)
235. Hoffstetter S., Leong F., *Solifenacin succinate for the treatment of overactive bladder*, Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009, 5(3):345-50
236. Kaplan S., Roehrborn C., Abrams P. i in., *Antimuscarinics for treatment of storage lower urinary tract symptoms in men: A systematic review*, International Journal of Clinical Practice 2011, 65 (4) (pp 487-507)
237. Kelleher C., Cardozo L., Kobashi K., Lucente V., *Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence*, International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction 2006 VL: 17 NO: 4 PG: 382-8
-

-
238. Madhuvrata P., Singh M., Hasafa Z., Abdel-Fattah M., *Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: A systematic review and meta-analysis*, European Urology 2012, 62 (5) (pp 816-830)
239. Michel M., Oelke M., Zinner N., *Novel muscarinic antagonists to treat incontinence and/or overactive bladder*, Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies 2005, 2 (1) (pp 1-6)
240. Novara G., Galfano A., Ficarra V., Artibani W., *Anticholinergic Drugs in Patients with Bladder Outlet Obstruction and Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review*, European Urology 2006, 50 (4) (pp 675-683)
241. Oreskovic S., But I., Banovic M., Goldstajn M., *The efficacy and safety of solifenacin in patients with overactive bladder syndrome*, Collegium Antropologicum 2012, 36 (1) (pp 243-248)
242. Robinson D., Cardozo L., *Solifenacin in the management of the overactive bladder syndrome*, International journal of clinical practice 2005, 59 (10) (pp 1229-1236)
243. Robinson D., Cardozo L., *Solifenacin: pharmacology and clinical efficacy*, Expert Rev Clin Pharmacol. 2009; 2(3):239-53
244. Roxburgh C. Cook J., Dublin N., *Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 no 4
245. Ruscin J., *Update on the role of anticholinergic drug therapy in the management of overactive bladder*, Consultant Pharmacist 2005, 20 (8) (pp 674-684)
246. Santos J., Telo E., *Solifenacin: scientific evidence in the treatment of overactive bladder*, Arch Esp Urol. 2010, 63(3):197-213
247. Sublett C., *Adding to the evidence base: efficacy of solifenacin for overactive bladder symptoms, symptom bother, and health-related quality of life in patients by duration of self-reported symptoms: a secondary analysis of the VIBRANT study*, Urologic nursing 2012, 32 (1) (pp 47-49)
248. Toglia M., Ostergard D., Appell R., i in., *Solifenacin for overactive bladder: Secondary analysis of data from VENUS based on baseline continence status*, International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction 2010, 21 (7) (pp 847-854)
249. Toglia M., Serels S., Laramée C. i in., *Solifenacin for overactive bladder: Patient-reported outcomes from a large placebo-controlled trial*, Postgraduate Medicine 2009, 121 (5), 151-158
-

-
250. Tubaro A., De Nunzio C., *Comparison of peripherally acting substance for treatment of detrusor overactivity: What is new; what is in the pipeline?*, EAU Update Series 2004, 2 (4 SPEC.ISS.) (pp 161-169)
251. Vardy M., Mitcheson H., Samuels T i in., *Efficacy of Solifenacin on Overactive Bladder Symptoms, Symptom Bother, and Other Patient-Reported Outcomes in Subjects With or Without Incontinence: A Post Hoc Analysis of Data From VIBRANT*, Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2011, 17(1):24-9
252. Wein A., Rackley R., *Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management*, J Urol. 2006, 175(3 Pt 2):S5-10
253. Yokoyama O., Yamaguchi O., Kakizaki H. i in., *Efficacy of solifenacin on nocturia in Japanese patients with overactive bladder: Impact on sleep evaluated by bladder diary*, Journal of Urology 2011, 186 (1) (pp 170-174)
254. Yoshimura N., Chancellor M., *Current and future pharmacological treatment for overactive bladder*, J Urol. 2002, 168(5):1897-913

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – etap IV

255. Vecchioli-Scaldazza C., Grinta R., *Overactive bladder syndrome: what is the role of evidence of detrusor overactivity in the cystometric study*, Minerva Urologica e Nefrologica 2010, 62:355-61
-