



Egészség-gazdaságtani és
Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont

HUNHTA

A solifenacin szerepe a hiperaktív hólyagszindróma kezelésében; irodalmi áttekintés és egészség- gazdaságtani értékelés

**Szerkesztette:
Gulácsi László**

Gulácsi László (szerk.):

A solifenacin szerepe a hiperaktív hólyagszindróma kezelésében;
irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani értékelés

Szerzők:

Gulácsi László

Brodsky Valentin

Kárpáti Krisztián

Ecseki Adrienn

Szakmai lektorok:

Dr. Simon Zsolt, Dr. Majoros Attila, Dr. Rubliczky Levente, Dr. Demeter János

ISBN 978-963-503-401-7

Kiadó:

Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont, Budapest, 2010.

1093 Budapest, Fővám tér 8.

Tel.: +36 1 482-5147; Fax: +36 1 482-5033

E-mail: hunhta@gmail.com; Honlap: <http://hecon.uni-corvinus.hu/>

**A solifenacin szerepe a hiperaktív
hólyagszindróma kezelésében; irodalmi
áttekintés és egészség-gazdaságtani értékelés**

**Budapesti Corvinus Egyetem
Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi
Technológiaelemzési Kutatóközpont**

HUNHTA

Technológiaelemzés

A tanulmány az Astella Pharma felkérésére és támogatásával készült.

Szerkesztő

Gulácsi László dr. Ph.D. Habil. – egyetemi docens, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Szerzők

Brodzsky Valentin dr. – tanársegéd, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Ecseki Adrienn, kutatási asszisztens, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Kárpáti Krisztián – tanársegéd, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi

Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Gulácsi László dr. Ph.D. Habil. – egyetemi docens, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Szakmai lektorok

dr. Simon Zsolt, Ph.D., főorvos, Állami Egészségügyi Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Urogynecologiai Szakambulancia, Budapest

dr. Majoros Attila, Ph.D., egyetemi tanársegéd, Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika, Budapest

dr. Rubliczky Levente, adjunktus, Fejér Megyei Szent György Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Székesfehérvár

dr. Demeter János, orvostudomány kandidátusa, Állami Egészségügyi Központ, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Budapest

Köszönetnyilvánítás

A tanulmány szerzői köszönetet mondanak a szakmai lektoroknak hozzászólásaikért és értékes javaslataikért.

Érdeklődések

A tanulmány megírását az Astellas Pharma finanszírozta. A szerzők megelőzően is számos esetben végeztek különböző területeken kutatómunkát mind kormányzati intézmények, mind a versenyszféra különböző cégeinek felkérése alapján.

A vizsgálat lezárása

A vizsgálat 2008 júniusban zárult.

Tartalomjegyzék

1	Táblázatok és ábrák jegyzéke	7
2	A tanulmányban használt fontosabb rövidítések	10
3	Összefoglalás	11
4	A hiperaktív hólyagszindróma: tünetek, epidemiológia, terápiás lehetőségek és betegség teher (Gulácsi László)	17
4.1	A hiperaktív hólyagszindróma bemutatása	17
4.1.1	A szindróma kialakulása (etiológia)	17
4.1.2	Definíciók, tünetek, osztályozás	18
4.2	Epidemiológia	18
4.3	Demográfiai jellemzők, rizikó-tényezők	19
4.4	Diagnosztika	21
4.5	A betegség lefolyása, a betegség súlyosságának és az életminőségnek a mérése	21
4.6	Terápiás gyakorlat	24
4.6.1	Gyógyszeres kezelés	25
4.6.2	A gyógyszeres kezelés mellékhatásai	28
4.6.3	A gyógyszeres kezelés terápiás algoritmusai	29
5	Anticholinergikumok klinikai hatásossága hiperaktív hólyagszindrómában (Brodszky Valentin, Kárpáti Krisztián)	30
5.1	Módszer	30
5.1.1	Indikáció és komparátorok	30
5.1.2	Irodalomkutatás	31
5.1.3	Beválogatási feltételek	32
5.1.4	Adatgyűjtés	33
5.1.5	Meta-analízis	33
5.2	Eredmények – solifenacin vizsgálatok áttekintése	35
5.2.1	Beválogatott vizsgálatok	35
5.2.2	A solifenacin hatásossága hiperaktív hólyagszindrómában	37
5.3	Eredmények – oxybutynin, tolterodine és darifenacin vizsgálatok áttekintése	60
5.3.1	Beválogatott vizsgálatok	60
5.3.2	A Cochrane Collaboratio összefoglalója: az anticholinergikumok összehasonlítása	60
5.3.3	A Cochrane Collaboration összefoglalója, anticholinergikumok vs. placebo	63
5.3.4	Eredmények a Cochrane összefoglalás utáni vizsgálatokból	65
5.4	Meta-analízis	67
5.4.1	Hatásosság	67
5.4.2	Biztonság és tolerabilitás	68
5.4.3	Indirekt összehasonlítás	69
5.4.4	Megbeszélés	71
6	A hiperaktív hólyagszindróma farmakoökonomiai irodalmának áttekintése (Gulácsi László)	73
6.1	Módszer	73
6.2	Eredmények	73
6.3	Következtetések	76

7	<i>Anticholinergikumok költség-hatékonyságának modellezése hiperaktív hólyagszindrómában (Brodszky Valentin, Ecseki Adrienn)</i>	77
7.1	Módszer	77
7.1.1	A modell struktúrája.....	77
7.1.2	Elemzés típusa.....	79
7.1.3	A döntési fa ágaihoz tartozó valószínűségek.....	80
7.1.4	A modellben használt költségek.....	80
7.1.5	Hasznosság.....	85
7.1.6	Diszkontálás.....	87
7.1.7	Érzékenység vizsgálat.....	87
7.2	Eredmények	88
7.2.1	Költség-hasznossági eredmény.....	88
7.2.2	Költség-hatékonysági elemzés.....	90
7.2.3	Az érzékenységvizsgálat eredményei.....	91
7.3	Következtetések	96
7.3.1	A modell eredményeinek értékelése.....	96
8	<i>Az anticholinergikumok támogatásának változása, a költségvetési hatás elemzése (Gulácsi László, Brodszky Valentin)</i>	98
8.1	Módszer	98
8.1.1	Összehasonlított esetek.....	98
8.1.2	Az elemzés nézőpontja és időtávja.....	100
8.1.3	Az anticholinergikumok piacának jelenlegi nagysága.....	101
8.1.4	A piac változásának előrejelzése.....	103
8.1.5	Gyógyszer költségek.....	106
8.1.6	Érzékenység vizsgálat.....	108
8.2	Eredmények	110
8.2.1	Érzékenység vizsgálat eredményei.....	113
8.3	Következtetések	115
9	<i>Irodalom</i>	117
10	<i>Mellékletek</i>	123
10.1	Az inkontinencia „hagyományos“ felosztása	124
10.2	Epidemiológia	126
10.3	A hiperaktív hólyagszindróma demográfiai jellemzői a nemzetközi szakirodalom alapján 132	
10.4	A készítményes inkontinencia, hiperaktív hólyagszindróma nem gyógyszeres terápiás lehetőségei	133
10.5	Hazánkban nem kapható, illetve hiperaktív hólyag szindróma kezelési indikációval nem rendelkező gyógyszerek	136
10.6	A vizsgálatok értékelésének módszer Jadad szerint	139
10.7	A solifenacin RCT-k keresésének találati listája	140
10.8	Az oxybutynin, tolterodine és darifenacin RCT-k keresésének találati listája	142
10.9	A Cochrane tanulmány után publikált RCT-k részletes bemutatása	150
10.10	A meta-analízis részletes eredményei	168
10.11	Anticholinerg terápia 2 magyarországi centrumban	175

1 Táblázatok és ábrák jegyzéke

Táblázatok

1. Táblázat Azonos négy szintű ötjegyű ATC kóddal (G04BC) rendelkező hatóanyagok.....	31
2. Táblázat A solifenacin RCT-k megkeresésére használt keresési stratégia a MEDLINE adatbázisban	32
3. Táblázat Az oxybutynin, tolterodine és darifenacin RCT-k megkeresésére használt keresési stratégia a MEDLINE adatbázisban	32
4. Táblázat A Chapple 2004a vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	37
5. Táblázat A Chapple 2004a vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 4. hét végén	40
6. Táblázat A Chapple 2004b vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	42
7. Táblázat A Chapple 2004b vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 12. hét végén	44
8. Táblázat A Cardozo 2004 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai.....	45
9. Táblázat A Cardozo 2004 vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 12. hét végén	48
10. Táblázat A STAR vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	49
11. Táblázat A STAR vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 12. hét végén	51
12. Táblázat A Japanese Solifenacin vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai	52
13. Táblázat A Japanese Solifenacin vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 12. hét végén	55
14. Táblázat A tanulmányunkban értékelt RCT-k legfontosabb jellemzői.....	56
15. Táblázat A betegek főbb jellemzői az egyes solifenacin vizsgálatok indulásakor	59
16. Táblázat Oxybutynin IR és darifenacin RCT-k; 2005 júniusa után publikált vizsgálatok.	66
17. Táblázat A hatásossági végpontok meta-analízisének eredménye.....	68
18. Táblázat A mellékhatás és tolerabilitási végpontok meta-analízisének eredménye	69
19. Táblázat A döntési fa modellben az egyes ágakhoz tartozó valószínűségek	80
20. Táblázat Gyógyszerköltségek átlagáron számolva	81
21. Táblázat Gyógyszerforgalmi adatok, 2008	82
22. Táblázat Urológiai vizsgálat költsége	82
23. Táblázat Kísérő betegségek előfordulása	84
24. Táblázat A különböző vizeletürítés számokhoz rendelt hasznosságértékek (EQ-5D).....	85
25. Táblázat Kezdeti vizeletürítés szám a modellben	86
26. Táblázat A modell különböző kimeneteihez tartozó QALY értékek.....	87
27. Táblázat Költség-hasznossági eredmények; elsőként választandó szerként	89
28. Táblázat Költség-hatékonysági elemzés eredményei, egy kontinens betegre jutó költség	91
29. Táblázat Monte Carlo szimuláció eredményei.....	94
30. Táblázat A költségvetési hatás elemzésben összehasonlított esetek, az egyes esetekben rendelhető és támogatott gyógyszerek és a támogatás mértéke	100
31. Táblázat Oxybutynin forgalom megoszlása a receptre írt diagnózis szerint 2007 április – 2008 március; IMS – Medical Index adatok	101
32. Táblázat A támogatási körben lévő anticholinergikumok forgalma OEP adatok alapján, és a dobozszám alapján becsült betegszám	102
33. Táblázat Anticholinergikumok hosszú távú lemorzsolódási aránya	105
34. Táblázat Az oxybutynin kezeléssel lemorzsolódó betegek megoszlása az solifenacin és darifenacin kezelés között	106

35. Táblázat A költségvetési hatás modellben vizsgált gyógyszerek kiszerelése, bruttó fogyasztói ára, a támogatás mértéke	107
36. Táblázat Az egyes hatóanyagok napi terápiás költsége a különböző kiszerelések piaci részesedésével súlyozva	107
37. Táblázat A betegszámok alakulása közepes növekedési ütem esetében, évközép értékek	110
38. Táblázat Alacsony növekedési ütem esetén a támogatás összege és a költségvetési hatás (Ft.).....	111
39. Táblázat Közepes növekedési ütem esetén a támogatás összege és a költségvetési hatás (Ft.).....	111
40. Táblázat Maximum növekedési ütem esetén a támogatás összege és a költségvetési hatás (Ft.).....	111
41. Táblázat Különböző növekedési ütemnél a költségvetési hatás az 1. évben (Ft.)	113
42. Táblázat A betét-szám csökkenéssel elért megtakarítás a GYSE kasszában közepes növekedésnél, OAB vegyes indikációban (Ft).....	114
43. Táblázat A betét-szám csökkenéssel elért megtakarítás a GYSE kasszában közepes növekedésnél, OAB nedves indikációban (Ft.).....	114
44. Táblázat Érzékenységi vizsgálat eredménye – lemorzsolódás a különböző kezelésekről ±25%-kal eltér, teljes költségvetési hatás (solifenacin és darifenacin).....	115
45. Táblázat A költségvetési hatás elemzés fő eredményei solifenacin kezelésre; közepes növekedési ütem, vegyes indikáció	116
46. Táblázat A hyperaktív hólyagszindróma gyakoriságát felmérő legfontosabb nemzetközi vizsgálatok.....	129
47. Táblázat Az Abrams 2006 vizsgálat eredményeinek összefoglalása	151
48. Táblázat A Stöhrer 2007 vizsgálat eredményeinek összefoglalása.....	152
49. Táblázat A Chapple 2005 vizsgálat eredményeinek összefoglalása	154
50. Táblázat A Zinner 2005 vizsgálat eredményeinek összefoglalása.....	156
51. Táblázat A Chapple 2007 vizsgálat eredményeinek összefoglalása	158
52. Táblázat A Hill 2006 vizsgálat végén a heti inkontinens epizódok előfordulásának csökkenése a kiindulástól (%)	161
53. Táblázat A Hill 2006 vizsgálat eredményeinek összefoglalása	162
54. Táblázat A Zinner 2006 vizsgálat eredményeinek összefoglalása.....	165
55. Táblázat A Jünemann 2005 vizsgálat eredményeinek összefoglalása	167
56. Táblázat Betegek adatai	175
57. Táblázat Mellékhatások.....	176

Ábrák

1. ábra A készítményes inkontinencia előfordulása a különböző életkorokban	20
2. ábra A solifenacin klinikai hatásosság találatainak kiválogatása.....	36
3. ábra A darifenacin, az oxybutynin és a solifenacin kezelések tolerabilitásának indirekt összehasonlítása	70
4. ábra A költség-hatékonysági döntési-fa felépítése.....	77
5. ábra Költség-hasznossági elemzés	90
6. ábra Költség-hasznossági pontfelhő.....	92
7. ábra Inkrementális költség-hasznossági pontfelhő.....	93
8. ábra Inkrementális költség-hasznossági pontfelhő (solifenacin vs darifenacin).....	93
9. ábra Elfogadási görbe.....	94
10. ábra Elfogadási görbe, kontinens betegek aránya	95
11. ábra Az anticholinergikumok forgalmának előrejelzéshez alkalmazott modell	104

12. ábra A betegek számának változása alacsony növekedés esetében	112
13. ábra A betegek számának változása közepes növekedés esetében	112
14. ábra A betegek számának változása maximális növekedés esetében.....	112
15. ábra Az oxybutynin, a tolterodine és a darifenacin klinikai hatásosság találatainak kiválogatása, 2005 június-2008 május	142
16. ábra A hatásossági végpontok meta-analízise, inkontinens események számának heti változása	169
17. ábra A hatásossági végpontok meta-analízise, a vizeletürítések számának napi változása	170
18. ábra A hatásossági végpontok meta-analízise, késztetéses események számának napi változása	171
19. ábra A tolerabilitási végpontok meta-analízise; összes visszavonás.....	172
20. ábra A tolerabilitási végpontok meta-analízise, mellékhatás miatti visszavonások.....	173
21. ábra A mellékhatás végpontok meta-analízise, szájszárazság	174

2 A tanulmányban használt fontosabb rövidítések

ATC	Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification
AUC	Area Under Curve
BOO	Bladder Outlet Obstruction (hólyagnyaki obstructio)
CI	Confidence Interval
CR	Controlled Release
EMA	European Medicines Agency
ER	Extended-Release (tartós hatású)
ICER	inkrementális költséghatékonysági ráta
IDC	Involuntary Detrusor Contractions (akaratlan detrusor contractio)
IR	Immediate Release (rövid hatású)
KHQ	King's Health Questionnaire
NNT	Number Needed to treat
OAB	Overactive bladder (hiperaktív hólyag)
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
PBC	Perception of Bladder Condition
QALY	életminőséggel korrigált életév
QoL	Quality of Life (életminőség)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomizált kontrollált vizsgálat)
RR	Relativ risk
UTI	Urinary Tract Infection (húgyúti fertőzés)
WMD	Weighted Mean Difference

3 Összefoglalás



Egészség-gazdaságtani és
Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont
HUNHTA

RÖVID ÖSSZEFOGLALÁS 2008. június **A solifenacin szerepe a hiperaktív hólyagszindróma kezelésében; a klinikai és az egészség-gazdaságtani szakirodalom áttekintése**

Technológia: Solifenacin (Vesicare®) 5 mg és 10 mg solifenacin szukcinátot tartalmazó filmtabletta, amely 2005 februárja óta van forgalomban Magyarországon.

Betegség: Hiperaktív hólyagszindróma.

Téma: A Solifenacin klinikai hatásosságának és költség-hatékonyságának vizsgálata, és más, hiperaktív hólyagszindróma kezelésére hazánkban is támogatott anticholinergikumokkal (darifenacin, oxybutynin) való összehasonlítása.

Módszer: Szisztematikus irodalomkeresés és elemzés, mindhárom szer esetén. A rendelkezésre álló randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) azonosításra és meta-analízise, valamint egészség-gazdaságtani döntéselemzés.

Eredmények: A vizsgált szerek klinikai hatásosságát a vizsgált végpontokban jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá; közöttük szignifikáns eltérés nem mutatható ki. A solifenacin és a darifenacin tolerálhatósága szignifikánsan jobb, mint az oxybutynin terápiáé. Az oxybutynin terápiát a betegek 54,4%-a, hagyja abba évente a rossz tolerabilitás miatt, míg a lemorzsolódás 18,6%-os solifenacin és a darifenacin esetén. A solifenacin által elérhető életminőséggel korrigált életévnyereség 0,17486 QALY. Abból a feltételezésből kiindulva, hogy a solifenacin egészségügyi indikáció alapján emelt kategóriájú (eü 70%) támogatásban részesül, a várható betegszám 4265 fő. A költségvetési hatás első évben 127 millió Ft, a harmadik évben várhatóan 352 millió Ft.

Döntéshozatali konzekvenciák:

A solifenacin (Vesicare®) a hiperaktív hólyagszindróma klinikailag igazoltan hatásos terápiája. Az OAB gyógyszeres kezelése során elsőként választandó szer, az oxybutynin gyakori mellékhatásai miatt a terápia az esetek jelentős részében egy éven belül felfüggesztésre kerül. Ebben az esetben a sokkal jobban tolerált solifenacin (és darifenacin) az alkalmazható terápia, amelyhez a 25%-os támogatás miatt a betegek hozzájárítása korlátozott. Mivel az oxybutynin terápiát abbahagyó betegek számára más gyógyszeres terápia lehetőség nem áll rendelkezésre, ezért ezen terápia hozzáférhetőségének javítása megfontolandó. A solifenacin cél-populációjának a nagysága 4265 fő a következő 3 évben. A várható költségvetési hatás a társadalombiztosítás számára következő egy-három évben 127-352 millió Ft.

**Budapesti Corvinus Egyetem, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont**

1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: 36 (1) 482 5147 fax: 36 (1) 482 5033,
web: hecon.uni-corvinus.hu

REPORT IN BRIEF June 2008.

Solifenacin in patients with overactive bladder: systematic review and economic evaluation

Technology: Solifenacin (Vesicare®) 5 mg and 10 mg solifenacin succinate tablet, registered in Hungary since February 2005.

Conditions: Overactive bladder syndrome.

Issue: Solifenacin is registered to be used in patients with OAB. The aim of the Report is to evaluate the clinical efficacy and cost-utility of solifenacin and other anticholinerg drugs (darifenacin, oxybutynin) which are covered in Hungary by the National Health Insurance Fund Administration.

Methods: Available literature was screened and three randomised controlled trials (RCT) were identified, analysed and meta-analysis was performed.

Results: Clinical efficacy of solifenacin is proved by the available RCTs. The tolerability of solifenacin and darifenacin is significantly better compared to oxybutynin. The annual withdrawal rate of the oxybutynin is estimated 54.4% compared to 18.6% of the solifenacin and darifenacin. The quality of life years gain of the solifenacin therapy is estimated 0.17486 QALY. If the drug receives 70% health insurance coverage, the estimated size of the target population is 4265 patients. The projected budget impact is 127 – 352 million HUF in the coming 3 years.

Implications for decision making: Scientific evidence suggests that Solifenacin (Vesicare[®]) can improve the symptoms of the OAB in all important outcomes. The withdrawal rate of the first line therapy oxybutynin due to intolerance is high. Solifenacin (Vesicare[®]) is an effective treatment of patients who have had inadequate response or intolerance to oxybutynin.

Budget impact of Solifenacin (Vesicare[®]) therapy in Hungary: In Hungary, the estimated size of the Solifenacin (Vesicare[®]) target population is approximately 4265 patients in the coming 3 years. The projected budget impact is between 127-352 million HUF from the funder's point of view in the coming 1-3 years.

Corvinus University Budapest, Health Economics and Health Technology Assessment Research Centre

1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: 36 (1) 482 5147 fax: 36 (1) 482 5033
web: hecon.uni-corvinus.hu

Vezetői összefoglaló

Gulácsi László

- Hiperaktív hólyagszindróma; definíció

A **hiperaktív hólyagszindróma**ⁱ (továbbiakban **OAB**) jellemzője a Nemzetközi Kontinencia Társaságⁱⁱ (továbbiakban: ICS) szerint parancsoló, imperatív vizelési inger, késztetéses inkontinenciával, vagy a nélkül, rendszerint gyakori nappali és éjszakai vizeletürítéssel társulva (nappal >8, éjszaka>2). A meghatározásból következik, hogy a hiperaktív hólyagszindrómának ismeretes egy úgynevezett „száraz” (inkontinencia nélküli) és egy „nedves” (inkontinenciával kísért) formája. A tünetcsoport tehát a késztetéses inkontinenciánál nagyobb betegcsoportot jelöl-

- Epidemiológia

Az OAB prevalenciáját Irwin és mtsai (2006) mindkét nemben közel azonosnak, átlagosan 11,8 %-nak találták (nők:12,8 %, férfiak:10,8 %). Az OAB gyakorisága 40 éves kor felett nemtől függetlenül emelkedik az életkorral. A lakosság 5%-a érintett 40-44 éves korban, 65 éves kor körül közelíti a 25%-ot és a 75+ korcsoportban a 30-35%-os sávba kerül. A szakirodalom alapján becslésünk szerint a hiperaktív hólyagszindrómás betegek kb. 50%-a inkontinens.

- Betegségteher

Az OAB betegek életminősége a megbetegedés következtében romlik, állapotuk a munkavégzés és a társadalmi élet során is problémát okoz. Emellett az OAB betegek körében az elesés és törés, a depresszió, az urológiai fertőzések, bőr- és más fertőzések szignifikánsan magasabbak, emiatt a rendelkezésre álló nemzetközi szakirodalom azt mutatja, hogy az OAB

ⁱ Ovaractive bladder, (OAB) vagy más néven „urge szindróma” vagy „urgency-frequency” szindróma

ⁱⁱ International Continence Society, ICS

betegek kezelési költségeⁱⁱⁱ az egészségügyi ellátás valamennyi szintjén magasabb, mint a nem OAB betegek költsége.

Mivel az OAB jelentős számú embert érint, valamint betegség-költsége is hasonló más krónikus megbetegedésekhez, ezért az OAB fontos népegészségügyi probléma.

- Terápia

Az OAB terápiájában széleskörben használt gyógyszerek és terapiás formák^{iv} teljes körét érintette szisztematikus folyóirat-keresésünk, azonban elemzésünk fő célkitűzésének megfelelően, a szisztematikus áttekintésben és a meta-analízisben csak a Magyarországon támogatással rendelkező készítményeket (darifenacin, oxybutynin IR, solifenacin) vizsgáljuk. Ennek a beválogatási feltételnek 5 darifenacin, 2 oxybutynin IR és 4 solifenacin RCT felelt meg.

- klinikai hatásosság

Valamennyi vizsgált szer klinikai hatásosságát jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. A betegek állapota mind az elsődleges klinikai végpontok, mind a másodlagos végpontok esetén szignifikánsan javult. A hatásossági végpontok közül az egy hétre eső inkontinens események számának változását, a vizeletürítések számának napi változását és a késztetéses események napi számának változását hasonlítottuk össze a meta-analízisünkben. Ennek eredménye azt mutatta, hogy a három vizsgált szer klinikai hatásossága az eddig publikált RCT-k alapján szignifikánsan nem különbözik egymástól. Eredményünk jó egyezést mutat a korábbi vizsgálatok eredményeivel.^v

- mellékhatás, tolerabilitás és compliance

ⁱⁱⁱ Kezelési költség: OAB betegek teljes kezelési költsége, terápia, szövődmények, illetve más megbetegedés esetén az OAB fennállása miatti többlet költségek.

^{iv} IR:immediate release; ER: expanded release

^v Ezen a területen a Cochrane Collaboration legutolsó áttekintése 2006-ban jelent meg [23], ezen vizsgálat folyóirat-keresésének lezárása és a saját meta-analízisünk folyóirat-keresésének lezárása között 8 RCT jelent meg.

A mellékhatás végpontok közül a szájszárazság gyakoriságát vizsgáltuk. A tolerabilitási végpontok közül pedig az összes visszavonást^{vi} és a mellékhatás miatti visszavonást elemeztük; ennek során meta-analízist és indirekt összehasonlítást végeztünk.

Eredményeink azt mutatják, hogy a tolerabilitás miatti terápia abbahagyás (visszavonás) a solifenacin esetén a legkedvezőbb (legritkább). A terápia megszakításának az esélye, amiatt hogy a beteg a terápiát nem tolerálja a darifenacin és a solifenacin esetén szignifikánsan nem különbözik. Meta-analízisünk eredménye azt mutatja, hogy az oxybutynin rossz tolerabilitása miatti terápiás visszavonásának valószínűsége magas, jelentősen magasabb, mint a másik két szer esetén.

- Terápiás konzekvenciák

Az oxybutynin, amely alacsony ára miatt az elsőként választandó szer az OAB terápiaiban, mellékhatásait a betegek rosszul tolerálják, a terápiáról történő lemorzsolódás az első 3 hónapban 25,8%, az első évben 54,4%.

Abban az esetben, ha a beteg ezt a szert nem tolerálja, a terápiás stratégia következő lépése a solifenacin (illetve egyetlen hazánkban társadalombiztosítási támogatással hozzáférhető komparátora: darifenacin) terápia indikálása. A solifenacin-hoz való hozzáférés azonban a jelenlegi 25%-os társadalombiztosítási támogatás mellett a terápiára szoruló betegek jelentős része számára korlátozott, ennél magasabb támogatás mellett (70%) a betegek nagyobb része juthatna megfelelő gyógykezeléshez.

- Költség-hatékonyság

A solifenacin terápiával elérhető QALY nyereség 0,175 QALY. A költség/életminőséggel korrigált életév ráta a solifenacin esetében ez az arány 238 760 Ft/QALY.

- A solifenacin cél-populációjának nagysága

^{vi} Másképpen fogalmazva: a terápia megszakítást és mellékhatás miatti terápia megszakítást elemeztük

Az OEP és az IMS adatai szerint az OAB terápiájának „piaca” jelenleg stabil, a kezelt betegek száma évről-évre minimális mértékben változik. A solifenacin célpopulációja a következő három évben becslésünk szerint 4265 fő. Ennél jelentősebb betegszám a piac stabilitása miatt magasabb támogatás mellett (70%) sem valószínűsíthető.

- Költségvetési hatás

A solifenacin alkalmazásának többlet-költségét a megtakarítások (kevesebb betét fogy^{vii}) bizonyos mértékig ellensúlyozzák. Az előre jelzett cél populáció esetén a költségvetési hatás az első évben 127, a 3 évben 352 millió Ft-ra tehető.

^{vii} A valós megtakarítások ennél szélesebb körűek: kevesebb antibiotikum fogy, a bőr védelmének költségei alacsonyabbak, kevesebb az ÚTI, az elesések miatti törés. Azonban jelen elemzésünk során a költség-csökkentő tényezők közül, adathiány miatt, csak a betét fogyás csökkenését vettük figyelembe. Emiatt a költség-csökkentő hatást, pontosan nem ismert mértékben alábecsültük. Bővebben lásd: Darkow és mtsai. (2005)²³

4 A hiperaktív hólyagszindróma: tünetek, epidemiológia, terápiás lehetőségek és betegség teher (Gulácsi László)

A hiperaktív hólyagműködésnél előforduló „sürgősségi” inkontinencia és/vagy gyakori vizelés és sürgető vizelési inger panaszainak tüneti kezelésére a solifenacin (Vesicare^R) 5 mg és 10 mg solifenacin szukcinátot tartalmazó filmtabletta 2005 februárja óta van forgalomban Magyarországon. A szer jelenleg 25%-os társadalombiztosítási támogatás mellett kapható. A hazai gyakorlat azt mutatja, hogy ebben az indikációban, alacsonyabb ára miatt oxybutynin terápiában részesülnek először a betegek. A nemzetközi és a hazai szakirodalom szerint azonban betegek jelentős része abbahagyja a terápiát az oxybutynin jelentős mellékhatásai miatt. Ezen betegek esetén a solifenacin (Vesicare[®]) és a darifenacin (Emselex[®]) a választható terápia, ezt választást azonban az alacsony társadalombiztosítási támogatás jelentősen megnehezíti. Magasabb támogatás mellett a betegek nagyobb része juthatna megfelelő gyógykezeléshez.

HTA jelentésünkben az orvos-szakmai és a finanszírozási döntések előkészítése érdekében a solifenacin (Vesicare[®]) klinikai hatásosságát, célpopulációjának nagyságát és egészség-gazdaságtani jellemzőit vizsgáljuk.

4.1 A hiperaktív hólyagszindróma bemutatása

4.1.1 A szindróma kialakulása (etiológia)

A hiperaktív hólyagszindróma (OAB) illetve sürgősségi vagy más néven késztetéses (urge) inkontinencia^{viii} hátterében számos urológiai, nőgyógyászati, ideggyógyászati más szervi eltérés illetve egyéb, ritkább kórok állhat. A késztetéses inkontinencia / hiperkatív hólyagszindróma számos, különböző etiológiájú kiváltó oka lehetséges. Közös jellemzőjük, hogy a beteg életminőségét, társadalmi kapcsolatait nagymértékben rontják.^{45, 50, 72}

^{viii} Az inkontinencia „hagyományos” felosztása részletesen az 1. sz. Mellékletben található meg.

4.1.2 Definíciók, tünetek, osztályozás

Az inkontinencia meghatározása a Nemzetközi Kontinencia Társaság^{ix} (továbbiakban: ICS) 2002-es definíciója szerint a következő: „Bármely akaratlan, húgycsővön keresztül történő vizeletvesztés”^{x 3}

A hiperaktív hólyagszindróma^{xi} jellemzője az ICS szerint parancsoló, imperatív vizelési inger, késztetéses inkontinenciával, vagy anélkül, rendszerint gyakori nappali és éjszakai vizeletürítéssel társulva (nappal >8, éjszaka>2)³. A meghatározásból következik, hogy a hiperaktív hólyagszindrómának ismeretes egy úgynevezett „száraz” (inkontinencia nélküli) és egy „nedves” (inkontinenciával kísért) formája. A tünetcsoport tehát a késztetéses inkontinenciánál nagyobb betegcsoportot jelöl.⁷⁹

4.2 Epidemiológia

- Nemzetközi kitekintés

A hiperaktív hólyag szindróma prevalenciájának mérésére számos több országra kiterjedő vizsgálatot végeztek, azonban a kapott eredmények a vizsgált populációk, az alkalmazott definíciók és kutatási módszerek különbözősége miatt összehasonlító elemzésre csak korlátozott mértékben alkalmasak. Az inkontinencia átlagos prevalenciáját különböző nemzetközi statisztikák nőknél 4,6-58,5 %, férfiaknál 1,6-24 % között adják meg⁵². Hampel és munkatársai 1954 és 1995 között publikált 48 inkontinencia prevalencia vizsgálat eredményét dolgozták fel³⁸. Három különböző definícióval végzett epidemiológiai vizsgálat eredményeit hasonlították össze, amely alapján a prevalencia átlaga nők esetén 14,0-40,5%,

^{ix} International Continence Society, ICS

^x Korábban az inkontinencia meghatározásának szűkebb definícióját alkalmazták, mely szerint „az inkontinencia olyan objektíven kimutatható akaratlan vizeletvesztést jelent, mely szociális vagy higiénias problémákhoz vezethet” (Abrams 1998) Ezt a definíciót a gyakorlatban nehéz volt értelmezni, ezért vezették be 2002-ben az új terminológiát.

^{xi} Ovearctive bladder, OAB vagy más néven „urge szindróma” vagy „urgency-frequency” szindróma

férfiak esetén 4,6-15,0%-nak adódott^{xii}. A jelentős eltérést az igen eltérő módszertan magyarázza. A hiperkatív hólyagszindróma felmérést végző legnagyobb beteglétszámú vizsgálatban, az EPIC vizsgálatban 19165, 18 év feletti nőt illetve férfit kérdeztek telefon interjú segítségével. A vizsgálatot öt országban (Kanada, Németország, Svédország, Olaszország, Egyesült Királyság) végezték. A felmérés 2005-ben készült és az OAB definíciójaként az ICS 2002-ben bevezetett terminológiáját alkalmazták. Az OAB prevalenciáját Irwin és mtsai telefon interjú vizsgálatuk eredményeképpen mindkét nemben azonosnak, átlagosan 11,8 %-nak találták (nők:12,8 %, férfiak:10,8 %) és a gyakoriság nemtől függetlenül emelkedett az életkorral⁴³.

A fontosabb epidemiológiai vizsgálatok részletes bemutatását a mellékletekben található (10.2 Melléklet).

- Magyarországi epidemiológia

A hiperaktív hólyag szindróma prevalenciája hazánkban nem ismeretes. A hazai inkontinencia epidemiológiával kapcsolatos felmérések rövid összefoglalója a mellékletben található (10.2 Melléklet).

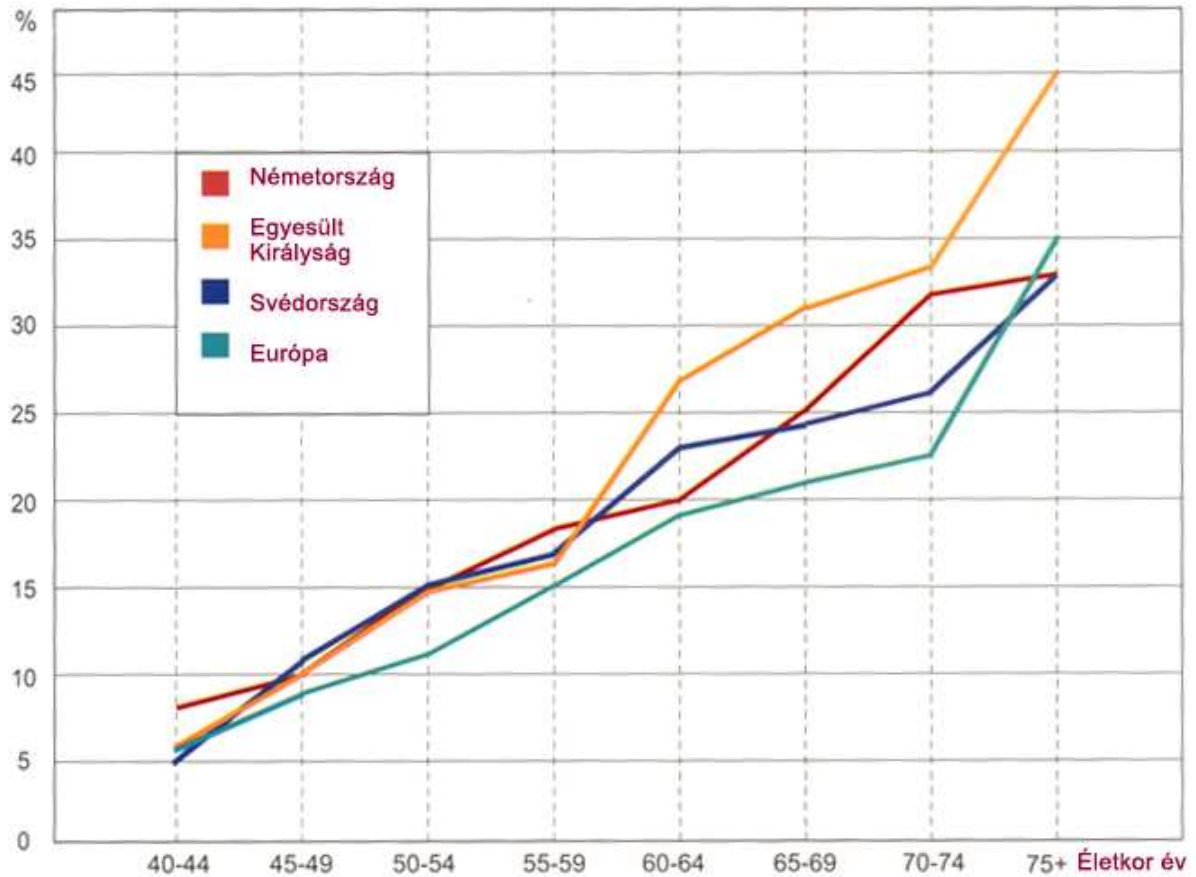
4.3 Demográfiai jellemzők, rizikó-tényezők

Mind a hiperaktív hólyagszindróma, mind pedig a késztetéses inkontinencia gyakrabban fordul elő idősebb betegekben és az előfordulási gyakoriság a korrallal növekszik^{xiii}. (1. ábra) Az inkontinens epizódokat tekintve a férfiak körülbelül harmad olyan gyakran érintettek, mint a nők.

^{xii} Elmondható, hogy panaszok kérdőíves vagy telefonos regisztrálása mellett, a klinikai vizsgálatot is magában foglaló felmérési módszerek alacsonyabb prevalenciát eredményeztek, ennek megfelelően a feltüntetett intervallumok alsó határértékét tekintjük mérvadónak.

^{xiii} A demográfiai tényezőkkel kapcsolatosan a legfontosabb publikációk rövid összefoglalása a 10.3 Melléklet található.

1. ábra A késztetéses inkontinencia előfordulása a különböző életkorokban



A kor mellett a mobilitás és a szellemi épség talán a két legmeghatározóbb faktor az időskori késztetéses inkontinencia és hiperaktív hólyagműködés kialakulásában. Idős betegek körében ép szellemi funkció mellett 36,2%, demencia esetén 76,7%-os inkontinencia arányt tapasztaltak. Időotthonok lakói között végzett felmérés mobilis betegeknél 23,5%-ban, immobilis betegeknél 82,1%-ban talált inkontinenciát, melynek döntő része késztetéses jellegű^{26, 54}.

Számos életmódfaktor kontinenciára gyakorolt hatását vizsgálták. A túlsúly illetve az elhízás szerepe egyértelműen bizonyítottnak tűnik az inkontinencia kialakulásában, illetve a testsúlycsökkentés az inkontinencia javulását eredményezheti vagy a betegség kialakulásának esélyét csökkentheti^{81, 89}.

Túlsúlyos nőbeteg esetén a stressz inkontinencia esélye 4,2-szer, az urge inkontinencia esélye 2,2-szer nagyobb, mint a normál testsúlyúak esetén⁸⁹.

Számos, különösen időskorban szedett gyógyszer szignifikáns hatással bír a hólyagfunkcióra és mellékhatásként akár késztetéses inkontinenciát is okozhat. Az altatók, nyugtatók az alkoholhoz hasonlóan deprimálhatják a beteg hólyagműködésre fordított figyelmét, a diureticumok (vízhajtók) gyakori vizeletürítést, következményes késztetéses vizelési ingereket okoznak. Ezeknek a gyógyszereknek lehetőség szerinti elhagyása vagy más, a vizelettároló funkciót nem befolyásoló készítményre cserélése a kontinencia visszatérését eredményezheti⁶⁵.

A folyadékbevitel nem játszik jelentős szerepet az inkontinencia és a hyperkatív hólyagszindróma pathogenesisében. A kávéfogyasztás és a hyperkatív hólyagszindróma/urge inkontinencia összefüggése vitatott, jelenleg nem áll rendelkezésre ezzel kapcsolatosan jó minőségű tudományos bizonyíték.⁸⁹

4.4 *Diagnosztika*

Tekintettel a változatos etiológiai eredetre minden betegnél egyedileg kell mérlegelni, hogy az adott panaszok milyen mértékű kivizsgálást igényelnek illetve milyen oki terápia választandó. A diagnosztikus paletta az egyszerű, rutin vizsgálatoktól (vizeletvizsgálat, fizikális vizsgálat) a komplex urodinamikai vizsgálatokig terjed. A rendelkezésre álló szakmai irányelvek tiszta, egyértelmű esetekben rutin vizsgálatok elvégzését követően, invazív vizsgálatok nélkül is javasolják a nem invazív gyógykezelések elkezdését^{9, 84}.

4.5 *A betegség lefolyása, a betegség súlyosságának és az életminőségnek a mérése*

Kezelés nélkül az állapot romlik, azonban néhány kivételtől eltekintve (húgyúti fertőzés, bőrirritáció az állandó vizeletes kontamináció miatt, depresszió) jelentős szövődmények kialakulásával nem kell számolni⁵³.

A legsúlyosabb teher a beteg számára az életminőség súlyos romlása, mely végül teljes szociális és társadalmi elszigetelődéshez, súlyos depresszióhoz, ritkán szélsőséges pszichotikus történésekhez (akár suicid szándék is) vezethet.^{45, 50}

Az állapot súlyosságának illetve a kezelés hatékonyságának megítélése céljából számos mérőmódszer használatos. A legelterjedtebbek a következők^{xiv, 9, 49, 66, 89}:

- International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form /ICIQ-UI-SF/ amely az inkontinencia fokozatának és jellegének becslésére szolgál,
- King's Health Questionnaire, amely az életminőség felmérésére szolgál és a Nemzetközi Kontinencia Társaság (ICS) által ajánlott;
- Stress Incontinence Questionnaire /SIQ/ (stressz inkontinencia felmérésére szolgál);
- ICS Quality of life Questionnaire (életminőség felmérésére szolgál)

Nehezíti az érintett betegek kiszűrését, hogy sokan szégyenérzet miatt egyáltalán nem, vagy csak már régóta meglévő panaszok esetén fordulnak orvoshoz. Panaszok miatt elsődlegesen maga a beteg érintett (gyakori, sürgető vizelési ingerek miatt nem képes utazni, bevásárolni, gyakran nem tudja ellátni munkáját, fel kell adnia korábbi sportolási, kikapcsolódási tevékenységeit, panaszai korlátozzák családi életét, szexuális életét, barátokkal történő találkozást). A vizeletfolyás miatt állandóan aggódik, hogy kellemetlen szaga van, a betétviselés miatt társadalmilag elszigetelődik. A szexuális élet és a családi kapcsolatok megváltozása negatív hatással van a házastársakra és a többi családtagra is. Tartósan immobilis betegek esetén a gyógyászati segédeszközök (betét, vizeletgyűjtő condom-urinálok, katéterek) alkalmazása, gondozása, cseréje különösen nehéz terhet ró a hozzátartozókra.

^{xiv} További használatos, bár kevésbé elterjedt kérdőívek a következők: Incontinence Impact Questionnaire (IIQ); Quality of Life in Person with urinary incontinence, Changes in Urinary Function; Symptom Impact Index (SII), York Incontinence Questionnaire (YIPS)

A késztetéses inkontinenciával küszködő, vagy hiperkatív hólyagszindrómás beteg orvosi, az enyhe panaszt okozó esetektől eltekintve szakorvosi kivizsgálást igényel. A betegek döntő hányada meggyógyítható, jól kezelhető^{12, 89}

A beteg számára az életminőség romlás egyik jelentős forrása a gyógyászati segédeszközök alkalmazásával járó kellemetlenségek. A nedvszívó betétek, nadrágpelenkák rendszeres, naponta többszöri cserét igényelnek. A vizelettel érintkező bőrfelszín felmaródhat, érzékenyvé válhat. Állandó katéterek alkalmazásakor a leggyakoribb probléma, a nem kezelhető húgyúti fertőzésekből (24 órán túli katéterviselés esetén állandó húgyúti fertőzés kialakulásával kell számolni) származó panaszok (hólyagingerlékenység, fájdalmak, hólyag-, prosztata-, heregyulladás). Húgycsőfekély, sipoly esetleg húgycsőszűkület is kialakulhat. Súlyos inkontinenciával küszködő férfi betegeknél a penisre felhúzható condom urinalokat is alkalmazhatunk vizeletelvezetés céljából. Ez a módszer a húgycsőkatéter alternatívája, előnye, hogy nem kell egy idegentestet vezetni a hólyagba. Csak olyan betegeknél alkalmazható, akiknél a hólyag visszamaradó vizeletmennyiség nélkül kiürül. Az alkalmazott condom urinal anyagának megfelelően allergiás reakciók előfordulásával lehet számolni.

A „sürgősség” („urgency”) le mérésére a következő validált tesztek alkalmasak:

- Indevus Urgency Severity Scale (IUSS),
- Urgency Perception Scale (UPS),
- Patient Perception of Bladder Condition (PPBC),
- Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q)^{22, 28}

Amennyiben inkontinencia előfordul, akkor az egyik leglényegesebb kérdés a vizeletvesztés mértékének megbecslése. A mindennapi gyakorlatban ennek mértékére gyakran a naponta használt betétek számából következtetnek. Ez nagyon szubjektív megítélést tesz lehetővé, hiszen függ a betétcsere idejétől, a betét által felszívott vizeletmennyiségtől, a betét típusától, méretétől. Objektívebb becslést engednek a különböző betét tesztek, amikor is adott vizeletgyűjtő betét alkalmazásakor a száraz és a vizelettel telt (nedves) betét súlyának különbségéből következtetnek a 10 perces, az egy órás és a 24 órás vizeletvesztés mértékére. Az így kapott adatok jobban alkalmasak a betegek közötti összehasonlításra.

A késztetéses inkontinencia és a hiperkatív hólyagszindróma jellemzésének legobjektívebb paramétereit (első vizelet inger, erős vizelet inger, hólyagkapacitás, akaratlan hólyagizom-

kontrakciók) az urodinamikai vizsgálatok (katéteren keresztül bemérjük a hólyag és a záróizmok funkcióját) adják. Az urodinamikai paraméterek objektív változásait ritkán láthatjuk, mivel urodinamikai vizsgálatot nem alkalmazunk rutinszerűen az egyes terápia követésére, csak a diagnózis felállításához. Egy adott terápia hatékonyságának urodinamikai lemerését rutinszerűen nem alkalmazzuk, csak olyan klinikai vizsgálatokban végezzük el, ahol az urodinamikai paraméterek változása (pl első vizelési inger, hólyagkapacitás, vizelés alatti hólyagnyomás stb.) elsődleges, vagy másodlagos végpontként szerepelnek.

4.6 Terápiás gyakorlat

A hyperaktív hólyagszindróma, késztetéses inkontinencia kezelésére a lépcsőzetesség és a konzervativizmus jellemző. A betegeket először a legkevésbé invazív terápiás módszerekkel kíséreljük meggyógyítani, invazív, sebészeti eljárásokat csak ritkán alkalmazunk ezen betegcsoport kezelésében.

A konzervatív kezelés nem invazív, ismételhető, kevés mellékhatással jár, hatékony. Műtéti kezelést csak eredménytelen konzervatív terápia esetén illetve olyan esetekben szabad végezni, ha a súlyos inkontinens panaszok konzervatív úton nem befolyásolható anatómia eltérések vagy definitív organikus károsodások (pl. jelentős hüvelyfali süllyedés, vagy nem funkcionális jellegű hólyagkapacitás csökkenés) következményei. A konzervatív kezelésnek *nem gyógyszeres*^{xv} (általános intézkedések, javaslatok; viselkedésterápia; medencefenéki izomzat rehabilitációja; elektrostimuláció; kiegészítő kezelések; betegápolás és segédeszközök) és *gyógyszeres* típusai ismeretesek.

^{xv} A nem gyógyszeres kezelések lehetőségeit a 4. sz. Mellékletben foglaltuk össze.

4.6.1 Gyógyszeres kezelés

A gyógyszeres kezelés^{xvi} a hiperkatív hólyagszindróma (urge) inkontinencia kezelésének leggyakrabban alkalmazott formája. A gyógyszerek közül az anticholinerg (paraszimpatolitikus) hatást is mutató készítmények képezik a hiperaktív hólyag/urge inkontinencia kezelésének arany-standardját^{9, 76, 89}.

1.2.1.1. Az antimuscarin hatású gyógyszerek (anticholinergicumok)

Az antimuscarin hatású gyógyszerek többé-kevésbé szelektív módon blokkolják a húgyhólyag izomzatban található, paraszimpatikus stimuláció során acethylcholin (az ideg-izomsejtek közötti ingerületátvezetésben szerepet játszó anyag) hatására aktíválódo muszkarin receptorokat (M1-3). A kezelés eredményeként csökken a hólyagkontraktilitás (kontrakciós képesség), nő a hólyagkapacitás, eredményesen csökkentik az akaratlan hólyagkontrakciók számát, erősségét és időtartamát. Az anticholinergicumok többsége (atropin, tolterodin, solifenacin, darifenacin) nagyobb lipidoldékonysággal jellemezhető terciér amin, melynek következtében bejuthatnak a központi idegrendszerbe és ennek megfelelő mellékhatásokat okozhatnak. A kvaterner aminok (trospium^{xvii}) a vér-agy gáton nem jutnak át, így központi idegrendszeri mellékhatásokat nem okoznak.

- tolterodin

A *tolterodin* gyors felszívódású és a cytochrome P450 rendszeren keresztül metabolizálódo terciér amin. Bár nem szelektív muszkarin receptor blokkoló, mégis nagyobb funkcionális szelektivitást mutat a hólyaghoz, mint a nyálmirigyhez. A vér-agy gáton átlép. Rövid (1-2 mg, naponta kétszer) és tartós (2-4 mg, naponta egyszer) kiserelési formái ismeretesek. 1-es bizonyíték szintekkel igazolt hatékonysága a hyperaktív hólyag (urge inkontinencia) kezelésében. Mind a vizelések számát, mind az inkontinens epizódok számát csökkenti. A tartós hatású készítmény, mind effektívitasában, mind tolerabilitásában a rövid hatású

^{xvi} Jelen fejezetben azokat a gyógyszereket mutatjuk be röviden, amelyek a hiperkatív hólyagszindróma (urge) inkontinencia kezelésének területén OGYI indikációval rendelkeznek es hazánkban is kaphatóak. Egyéb, a nemzetközi szairodalomban megemlített gyógyszerekről rövid összefoglalás található az 5. sz. Mellékletben.

^{xvii} Hazánkban nincs törzskönyvezve.

készítmény felett áll⁸⁵. Az OBJECT studyban⁷ 378 betegnél történt placebokontrollált, randomizált, paralel csoportos kettős vak vizsgálat rövid hatású tolterodinnal (2x2 mg) és tartós hatású oxybutyninnal (1x10 mg). A 12 hetes vizsgálatot követően a szerzők a tartós hatású oxybutynint hatékonyabbnak találták (vizelések száma, urge inkontinencia) mint a rövid hatású tolterodint és a mellékhatások tekintetében (szájszárazság: 28 vs 33%) nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. Az OPERA studyban²⁴ 10 mg/nap tartós hatású oxybutynin kezelés hatékonyságát és mellékhatás profilját hasonlították össze 4 mg/nap tartós hatású tolterodin kezeléssel (790 beteg, 12 hetes kezelés, végpontok: urge inkontinencia gyakorisága és a vizelések száma). A tartós hatású oxybutynin hatékonyabban bizonyult a vizelések számának csökkentésében, mint a tartós hatású tolterodin. Az urge inkontinens epizódok számát tekintve nem volt különbség a két csoport között. Szájszárazság az oxybutyninnal kezelt betegeknek gyakrabban fordult elő, de a tolerabilitás tekintetében nem volt különbség a csoportok között. Hazánkban csak a rövid hatású készítmény van forgalomban. A tolterodin hatékonysága eléri az oxybutynin hatékonyságát, de alkalmazása kevesebb mellékhatással jár¹².

- darifenacin

A darifenacin szelektív M3 receptor blokkoló terciér amin. Napi egyszeri 7,5-15 mg-os dózisban ajánlott a hyperaktív hólyag panaszok, urge inkontinencia kezelésében. A máj cytochrom P 450 rendszerén keresztül metabolizálódik. Szignifikánsan kevésbé okoz szájszárazságot mint az oxybutynin Haab és mtsai számoltak be egy multicentricus, kettős vak, placebo kontrollált vizsgálatról (561 beteg, 12 hetes kezelés), melynek során 3,75 mg, 7,5 mg illetve 15 mg Darifenacin kezelés eredményességét értékelték a placebo kezeléssel szemben¹². A vizelések száma és az inkontinens epizódok száma szignifikánsan csökkent a placebo csoporthoz képest, mellékhatások tekintetében csupán a szájszárazság és a székrekedés volt szignifikánsan gyakoribb a placebo csoporthoz viszonyítva, de ezen mellékhatások miatt a kezelést nem kellett szignifikánsan gyakrabban megszakítani, mint placebokezelés esetén^{12, 35}.

- solifenacin

A **solifenacin** hosszúhatástartamú terciér amin. Ajánlott napi dózisa 5-10 mg. A máj cytochrom P450 rendszerén keresztül bomlik le. Randomizált, placebokontrollált tanulmányok igazolták hatékonyságát a hiperaktív hólyag szindróma / urge inkontinencia kezelésében. Hazánkban kapható. A STAR studyban az 5 mg-os solifenacin szignifikánsan hatékonyabban bizonyult, mint a 4 mg ER (tartós hatású) tolterodin^{12, 20}. Két nagy esetszámú vizsgálatban tesztelték a solifenacin hatékonyságát. Egy kettősvak, multicentrikus vizsgálatban 1077 beteg (5 mg solifenacin vs 10 mg solifenacin vs 2 mg tolterodin vs placebo) vett részt¹⁶.

A placeboval szembeni aktív kezelési hatékonyságot mérték a vizelések számának csökkentésében (placebo 8 %-al, solifenacin 5 mg 17 %-al, solifenacin 10 mg 20%-al, tolterodin 15%-al csökkentette a vizelések számát). Csak kevés beteg szakította meg a vizsgálatot mellékhatások miatt. A szájszárazság aránya a placebo csoportban 4,9 %, a solifenacin 5 mg csoportban 14 %, a solifenacin 10 mg csoportban 21,3 %, a tolterodin 2 mg csoportban 18,6 % volt. További végpontokat mértek egy másik multicentrikus, placebokontrollált vizsgálatban (857 beteg, 5 mg vs 10 mg solifenacin vs placebo). Az urge epizódok száma 5 mg solifenacin esetén 51 %-al, 10 mg esetén 52 %-al, placebo esetén 33 %-al csökkent. Az inkontinens epizódok száma 60,7, 51,9 és 27,9 %-al csökkent. Szájszárazság 2,3 % (placebo), 7,7 % (5 mg solifenacin) és 23,1 % (10 mg solifenacin) –ban fordult elő. Azonban a mellékhatások (szájszárazság is) jól tolerálhatóak voltak és a mellékhatás miatti diszkontinuitási arányokban a csoportok között nem volt szignifikáns különbség (3,3 %- placebo, 2,3 %-5 mg, 3,9 %-10 mg solifenacin)¹¹.

1.2.1.2. *Kevert hatásmechanizmusú gyógyszerek*

Az e csoportba tartozó gyógyszerek antimuszkarin, lokál anesztetikus és direkt izomrelaxáns hatással bírnak, azonban klinikai hatékonyságuk többnyire anticholinerg aktivitásukkal magyarázható.

- *oxybutynin*

Az *oxybutynin*, mely egy terciér amin, az M1 és M3 receptorokkal szemben szignifikánsan magasabb aktivitást mutat, mint az M2 receptorokkal szemben. A hyperkatív hólyag tünetek és az urge inkontinencia kezelésben jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá klinikai hatékonyságát. A gyors hatástartamú készítmény adagja 3x5 mg, a tartós hatású formáé 10 mg naponta. A hatékonyság tekintetében a gyors és a tartós hatású készítmények között nincs különbség, azonban a mellékhatások szignifikánsan gyakrabban észlelhetők gyors hatástartamú készítmények alkalmazása során. Hazánkban csupán ez a gyógyszerforma kapható.

A transdermalis (bőrön keresztül felszívódó tapasz) oxybutynin adagolás a hatékonyság szempontjából megegyezik az orális adagolással, de a szájszárazság előfordulása szignifikánsan ritkább ezen kezelési formánál (transdermális forma:38%, gyors hatású tablettás forma:94 %). Ha az orális kezelés mellékhatások miatt nem alkalmazható az intravesicalis (húgyhólyagba adott) instillatio is hatékony lehet. Hazánkban ez nem alkalmazható. A rövid hatástartamú oxybutynin kezelést a betegek 60 %-a a kifejezett mellékhatások (elsősorban a legsúlyosabb panaszt jelentő szájszárazság) miatt abba hagyja. IR (rövid hatástartamú) oxybutynin alkalmazása során 80 %-ban észlelték mellékhatások előfordulását⁸. Ugyanakkor a gyógyszer hatékony: Thürhoff és mtsai 15 randomizált vizsgálat eredményeit foglalták össze. Összeségében 74 %-os szubjektív javulást, a vizelések számának átlagosan 33 %-os redukcióját, az inkontinens epizódok 52 %-os csökkenését tapasztalták. Mellékhatások átlagosan 70 %-ban (17-93 %) fordultak elő. A tartós és a rövid hatású oxybutynin kezelés összehasonlító vizsgálata igazolta, hogy a vizelések számának csökkenésében és az inkontinens epizódok csökkenésében nincs szignifikáns különbség a csoportok között, de szájszárazság szignifikánsan gyakrabban fordult elő az IR (rövid hatású) forma esetén^{6, 89}.

4.6.2 A gyógyszeres kezelés mellékhatásai

Az *antimuszkarin hatású gyógyszerek* leggyakoribb mellékhatása a szájszárazság, melynek előfordulását illetően szignifikáns különbségek mutatkoznak az egyes szerek között. A gyors

hatású oxybutynin alkalmazása mellett észlelhető leggyakrabban szájszárazság. A betegek részéről ez a legsúlyosabb és leggyakoribb panasz. Egyéb mellékhatások, mint székrekedés, látás zavar, emésztési zavarok, kiütések, viszketés, vizeletelakadás illetve vizeletrekedés, lényegesen ritkábban fordulnak elő.

4.6.3 A gyógyszeres kezelés terápiai algoritmusai

A tiszta vagy kevert hatású anticholinergicumok: hatékonyság tekintetében hasonló eredményességet mutatnak, tolerabilitás szempontjából (szájszárazság) az IR (immediate release) oxybutynin bizonyult a legkevésbé jó választásnak¹².

A hiperkatív hólyag szindróma/urge inkontinencia gyógyszeres kezelésében első vonalban a következő tiszta anticholinergicumokat illetve kevert hatású készítményeket alkalmazhatjuk: solifenacin, darifenacin, tolterodin, oxybutynin.^{xviii}

Az Európai Urológus Társaság irányelve, a hazai szakmai irányelv tervezet, a magyar Módszertani Levél és a Nemzetközi Kontinencia Társaság ajánlása alapján a hyperaktív hólyagszindróma (urge inkontinencia) kezelésének elsővonalbeli kezelését az életmódváltoztatások, a viselkedésterápia és az anticholinerg hatással bíró gyógyszerek képezik. Másod-harmad vonalbeli kezelést a hólyagizomzat bénítása az izomzatba adott botulinum toxinnal^{xix}, a gerincvelői neuromoduláció, a kirekesztett bélszakasszal történő hólyagnagyobbítás, a vizeletelterelés képezik.^{9, 89}

^{xviii} A nemzetközi szakirodalom más gyógyszeres alkalmazásokról is beszámol, azonban ezek a gyógyszerek részben nem hozzáférhetők hazánkban, részben a jelen tanulmányban tárgyalt indikációban nincsnek törzskönyvezve.

^{xix} Hazánkban nem kapható.

5 Anticholinergikumok klinikai hatásossága hiperaktív hólyagszindrómában (Brodszky Valentin, Kárpáti Krisztián)

A fejezetben részletesen értékeljük a solifenacin klinikai hatásosságáról és biztonságáról rendelkezésre álló tudományos bizonyítékokat. Ezután röviden áttekintjük a Magyarországon rendelhető és forgalomban lévő anticholinergikumok hatásosságát és biztonságát. Végül összehasonlítjuk a Magyarországon rendelhető és forgalomban lévő anticholinergikumokat.

5.1 Módszer

5.1.1 Indikáció és komparátorok

Tanulmányunkban az anticholinergikumok közé tartozó solifenacin klinikai hatásosságát vizsgáljuk hiperaktív hólyag szindrómában. A solifenacin hiperaktív hólyagműködésnél előforduló sürgető inkontinencia és/vagy gyakori vizelés és sürgető vizelési inger panaszainak tüneti kezelésében alkalmazható (EMA). Ebben az indikációban más gyógyszer is adható, jelenleg hazánkban a Detrusitol[®] (tolterodine IR), Ditropan[®] – Uroxal[®] (oxybutynin IR) és Emsalex[®] (darifenacin CR) van forgalomban. A hasonló indikáció miatt tanulmányunkban az oxybutynin, a tolterodine és a darifenacin klinikai hatását is értékeljük.

A finanszírozó által elvárt azonos négyesjegyű ATC kóddal rendelkező készítmények összehasonlítását is elvégezzük. A solifenacinnal azonos négyesjegyű ATC kóddal (G04BD – urológiai görcsoldók) rendelkező készítményeket táblázatban foglaltuk össze (1. Táblázat). A csoport minden készítménye adható hiperaktív hólyag szindróma indikációban. Láthatjuk, hogy az előző bekezdésekben leírt stratégia lefedi a táblázatban szereplő hatóanyagokat, ezért külön összehasonlítást nem szükséges végezni.

1. Táblázat Azonos négyzintű ötjegyű ATC kóddal (G04BC) rendelkező hatóanyagok

ATC kód	Hatóanyag	OAB indikációban adható
G04BD01	Emepronium	Magyarországon nem rendelhető
G04BD02	Flavoxate	Magyarországon nem rendelhető
G04BD03	Meladrazine	Magyarországon nem rendelhető
G04BD04	Oxybutynin	Igen
G04BD05	Terodiline	Magyarországon nem rendelhető
G04BD06	Propiverine	Magyarországon nem rendelhető
G04BD07	Tolterodine	Igen
G04BD08	Solifenacin	Igen
G04BD09	Trospium	Magyarországon nem rendelhető
G04BD10	Darifenacin	Igen
G04BD11	Fesoterodine	Magyarországon nem rendelhető

5.1.2 Irodalomkutatás

Tanulmányunkban eltérő keresési stratégiát alkalmaztunk a különböző vizsgált készítmények esetében.

A solifenacin esetében áttekintettük a MEDLINE és a „Cochrane Central Register of Controlled Trials” adatbázisokat, 2008. május 14-én lezárva a keresést. A MEDLINE keresés során a Journal of the Medical Library Associationban megjelent randomizált kontrollált vizsgálatok azonosítására javasolt módszert használtuk³³, a pontos kereső kifejezést táblázatban bemutatjuk (2. Táblázat). A Cochrane adatbázisban egyszerűen a hatóanyag nemzetközi nevével kerestünk.

2. Táblázat A solifenacin RCT-k megkeresésére használt keresési stratégia a MEDLINE adatbázisban

"quinuclidin-3'-yl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate monosuccinate"[Substance Name] OR solifenacin[Text Word] AND ((English[lang] OR German[lang] OR Hungarian[lang]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp])
--

Az oxybutynin, tolterodine és darifenacin kezelések esetében az előzőtől eltérő keresési stratégiát alkalmaztunk. A különböző OAB technológiákat Hay-Smith és munkatársai 2005-ben, valamint Nabi és munkatársai 2006-ban a Cochrane Collaboration egy-egy összefoglaló-elemzésében korábban már értékelték^{40, 62}. A tanulmányban a keresést 2005. júniusában zárták le, eddig az időpontig az itt publikált eredményeket használjuk. Ezután az időpont után tekintjük át a szakirodalmat, hogy megtaláljuk a releváns RCT-eket. A keresés során a Journal of the Medical Library Associationban megjelent randomizált kontrollált vizsgálatok azonosítására javasolt módszerrel³³ áttekintettük a MEDLINE (PubMed) adatbázist, a pontos kereső kifejezést táblázatban mutatjuk be (3. Táblázat). Azokat a vizsgálatokat kerestük, amelyek az oxybutynint, tolterodinet és a darifenacint hyperaktív hólyag szindrómában vagy sürgető vizelési inger, inkontinencia panaszok kezelésében elemezték. A keresést 2005. május 1. és 2008. május 14. között végeztük, csak angol, német és magyar nyelvű publikációkat kerestünk.

3. Táblázat Az oxybutynin, tolterodine és darifenacin RCT-k megkeresésére használt keresési stratégia a MEDLINE adatbázisban

"tolterodine"[Substance Name] OR tolterodine[Text Word] OR "oxybutynin"[Substance Name] OR oxybutynin[Text Word] OR "darifenacin"[Substance Name] OR darifenacin[Text Word] AND (("2005/05/01"[PDAT] : "2008/05/14"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang] OR Hungarian[lang]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp])
--

5.1.3 Beválogatási feltételek

A következő beválogatási feltételeket vettük figyelembe a RCT-k bevonásakor:

- randomizált, kettős-vak vizsgálat
- a vizsgálat teljes publikációja (folyóirat cikk) elérhető
- legalább egy vizsgálati ágban szerepel solifenacin, oxybutynin, tolterodine vagy darifenacin terápia
- hyperaktív hólyag szindróma, sürgető inkontinencia és/vagy gyakori vizelés és sürgető vizelési inger panaszainak vizsgálata
- angol, német vagy magyar nyelven publikált vizsgálatok

5.1.4 Adatgyűjtés

Az adatgyűjtést két elemző végezte függetlenül, az esetleges eltéréseket megbeszéléssel, közös vélemény kialakításával rendezték. Minden vizsgálatból összegyűjtötték a következő adatokat: vizsgálati centrumok száma, vizsgálati centrumok helye, beválogatási és kizárási kritériumok, a vizsgálatot támogató szervezet, összehasonlított kezelések és adagolások, az egyes kezelési ágakban a beválogatott betegek száma, randomizáció módszere, vakság módszere, betegjellemzők a beválogatáskor, elsődleges és másodlagos végpontok, klinikai, mellékhatás és tolerálhatósági végpontokban megfigyelt eredményeket.

A vizsgálatokat Jadad módszere szerint értékeltük⁴⁶. Ez a módszer értékeli a randomizáció és a vakság megvalósítását és leírását, és figyelembe veszi, hogy a szerzők ismertették-e a kiesés és visszavonás okait. (10.6 Melléklet)

5.1.5 Meta-analízis

A metaanalízis fő lépései során Sutton és munkatársainak⁸² módszerét követjük, ahol ettől eltérünk, arra külön hivatkozunk.

Az összehasonlító elemzések elkészítéséhez a Review Manager 4.2.8 szoftvert használtuk.

Az elemzésben elvégzett összehasonlító számítások próbáit 95%-os szignifikancia szint mellett végeztük, eredményeink mellett a konfidencia intervallumot (KI) is közöljük. Fix hatású modellt használtunk az összehasonlító számítások elvégzéshez. A vizsgálatok közötti heterogenitást a χ^2 -tesztel értékeltük. Ha a heterogenitás szignifikáns volt ($p < 0,1$), akkor véletlen hatású modellt használtunk az összehasonlításhoz. Az eredményeket Mantel-Hanszel

próbával teszteltük. Bináris változók esetében az arány abszolút különbségét (rate difference, RD) és a relatív arányt (kockázatot) (relative ratio RR) használtuk az összehasonlításhoz, folyamatos változók esetében a súlyozott átlagos különbséget (SÁK avagy weighted mean difference, WMD). Ahol lehetséges volt, a szórást a publikált eredmények közül vontuk be az elemzésbe, ha hiányzott a szórás, akkor más változókból (standard hiba, konfidencia intervallum, p értéke) átszámítottuk. Ha ez nem volt lehetséges, a szórást behelyettesítettük valamely másik vizsgálatból.

A következő végpontokat értékeltük:

- *Klinikai hatásosság:*
 - *Inkontinens események számának változása*
 - *Vizeletürítések számának változása*
 - *Sűrgetései epizódok száma*
 - *Kontinens betegek aránya*

- *Tolerálhatóság*
 - *összes visszavonás*
 - *mellékhatás miatti visszavonás*

- *Biztonság*
 - *szájszárazság*

Indirekt összehasonlítás

Azokban az esetekben, amikor az összehasonlítandó kezelések hatásosságáról nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító RCT, a placebo kontrollált vizsgálatok indirekt összehasonlítását végeztük el a bináris változóknál (visszavonásos mellékhatások gyakorisága, kontinens betegek száma). A solifenacinnak egyik támogatott anticholinergikummal (darifenacin és oxybutynin IR) nincs direkt összehasonlító vizsgálata. Az egyes hatóanyagok vizsgálatainak eredménye alapján számolt összesített pontbecsléseket hasonlítottuk össze a relatív haszon (RR) esetében. Az összehasonlításban Bucher és kollégáinak¹⁰ módszerét követtük.

A meta-analízis beválogatási feltételei

Jelen tanulmány célja, hogy a támogatási kategória megváltoztatásához információt szolgáltatson a döntéshozónak. Ezért csak azokat a hatóanyagokat vizsgáljuk, amelyek jelenleg rendelkeznek TB támogatással. Tehát csak azokat a vizsgálatokat vontuk be az elemzésbe, ahol legalább egy ágon szerepel a darifenacin, az oxybutynin IR vagy a solifenacin. Csak olyan vizsgálatokat vontunk be, ahol vagy a fenti hatóanyagok összehasonlítása történt meg egymással vagy placeboval.

5.2 *Eredmények – solifenacin vizsgálatok áttekintése*

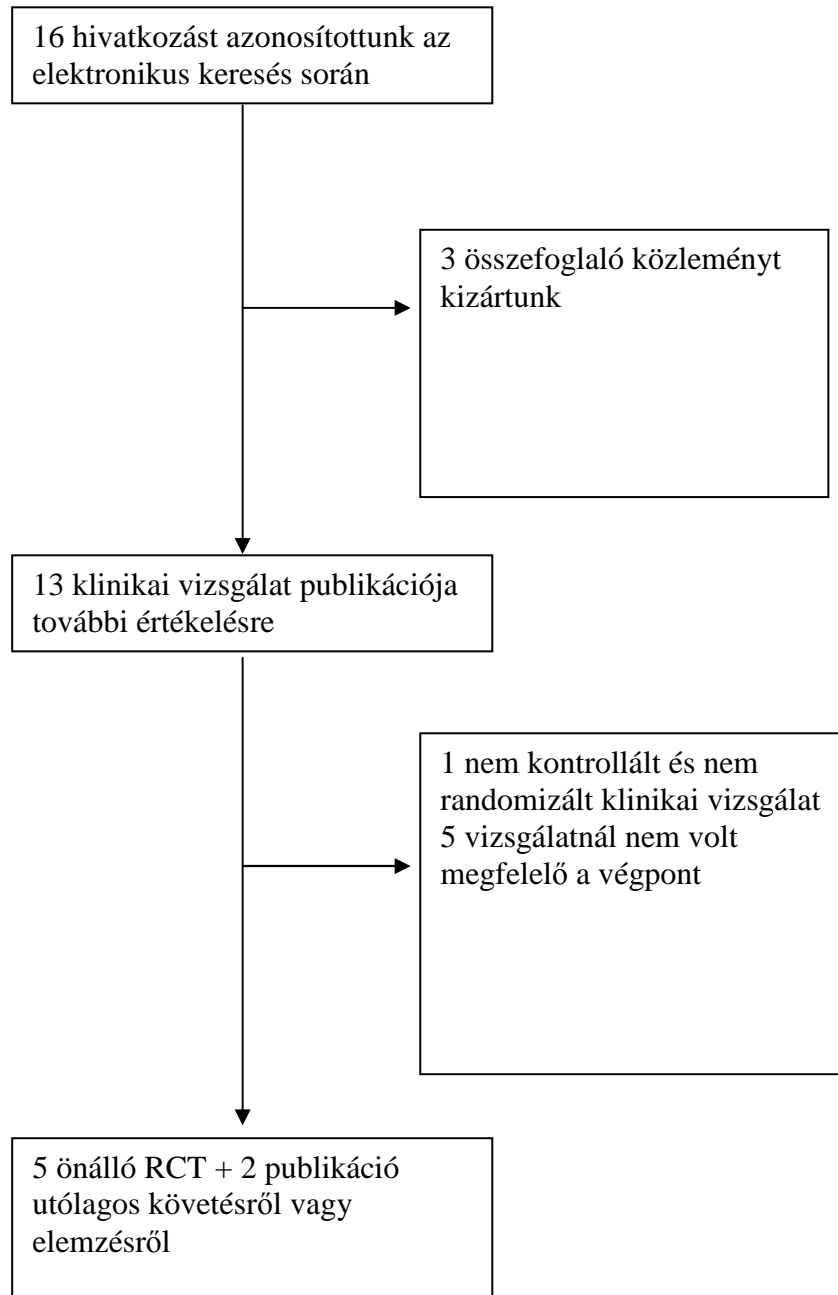
5.2.1 Beválogatott vizsgálatok

A solifenacin vizsgálatok keresése 16 találatot eredményezett. Ezek közül 5 találat volt önálló RCT. További 2 közlemény ezeknek az RCTknek a továbbkövetése vagy utólagos elemzése volt. Elemzésünkben az öt önálló vizsgálattal foglalkozunk: Chapple 2004a, Chapple 2004b, Cardozo 2004, Chapple 2005 – STAR vizsgálat és Yamaguchi 2007^{11, 15, 16, 18, 90}.

A vizsgálatok kiválogatásának pontos menetét, a kizárások okait ábrán foglaltuk össze, 2. ábra. A találatokat és a kizárt vizsgálatokat táblázatban is összefoglaltuk (10.7 Melléklet). A vizsgálatok legfontosabb jellemzőit és a minőségértékelés eredményeit táblázatban foglaltuk össze (14. Táblázat).

Az 5 RCT közül egy vizsgálat fázis II dózis kereső¹⁵, kettő fázis III^{11, 16} klinika vizsgálat volt, míg a másik kettő a forgalomba hozatali engedélyezést követően indított vizsgálat volt. Egy vizsgálat kivételével¹¹ aktív komparátorral (tolterodine, propiverine) is összehasonlították a solifenacin különböző dózisait.

2. ábra A solifenacin klinikai hatásosság találatainak kiválogatása



5.2.2 A solifenacin hatásossága hiperaktív hólyagszindrómában

5.2.2.1 Chapple 2004a vizsgálat

265 beteg bevonásával zajló randomizált, kettős-vak, placebo és aktív (tolterodine) kontrollos fázis II vizsgálat, amely 33 (9 európai) centrumban került lebonyolításra. A vizsgálatot a Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd, Tokió, Japán támogatta. A vizsgálat célja a solifenacin dózis-válasz kapcsolatának megállapítása volt OAB betegek körében. A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze (4. Táblázat).¹⁵

4. Táblázat A Chapple 2004a vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
-18 -80 év -idiopátiás detrusor aktivitás (fázisos detrusor kontrakció ($\geq 10\text{cmH}_2\text{O}$) a cystometria során a vizsgálatot megelőző 6 hónapon belül ->8 vizelés/24 óra, 3 napon belül, 3 inkontinencia vagy sürgős esemény a vizeletürítési napló 3 napján	-neurogén detrusor hiperaktivitás -jelentős hólyagnyaki kifolyási elzáródás (BOO) -vizelet retenció -urodinámikai vizsgálattal igazolt stressz inkontinencia -vesekő -UTI -intersticiális cystitis - korábbi vagy jelenlegi malignus medencei megbetegedése -korábbi medencei sugárzás -diabeteses neuropathia -jelenlegi anticholinerg kezelés vagy a kezelésre (vagy laktózra) várhatóan túlérzékeny személy

Az egyszeresen-vak két hetes bevezető fázisban napi két placebo kapszulát kaptak a betegek, majd a kettős-vak, 4 hetes periódusra randomizálták őket a placebo vagy az öt aktív

(solifenacin 2,5; 5; 10; 20mg napi egyszer; gyors felszabadulású tolterodine 2mg napi kétszer) kezelési csoport közt őket, melyet két hetes után-követéssel zártak.

A betegeket a beválogatáskor, a 2 hetes placebo időszak végén, az aktív időszak második és negyedik hetében, majd azt követően két hét múlva vizsgálták. Emellett a betegek vizeletürítési naplót vezettek, amelyben feljegyezték a vizeletürítés idejét, a sürgős és inkontinens epizódok számát és a vizeletürítési térfogatokat (24 óra alatt) a tervezett vizsgálatok előtti 3 napban. Az utolsó vizit/vizsgálat során biztonságossági vizsgálat történt. A betegek az összes viziten kitöltötték a Contilife életminőség (Contilife QoL) kérdőívet is.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24 óra alatti vizeletürítések számának változása a kiindulási és az utolsó (4. hét) vizit között. A következő **másodlagos végpontokat** értékelték: ürítési térfogat/ürítés, inkontinens epizód/24 óra, sürgős epizód/24 óra és a Contilife QoL 1-27 elemének összes pontszáma (napi aktivitás, erőfeszítés, önkép, emocionális következmények és szexualitás) valamint a teljes Contilife QoL pontszám.

A beválogatott betegeket leíró alapváltozók hasonlóak voltak a kezelési csoportokban. Minden betegnél előfordult már inkontinencia, 72%-ban sürgős inkontinencia, sürgős kevert urge és stressz inkontinencia volt a legjelentősebb tünet és a betegek 30-59%-a kapott korábban anticholinerg kezelést. A betegek átlagos napi vizeletürítése 11,1-12,1 volt naponta a vizsgálat kezdetekor (15. Táblázat).

A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

A solifenacin 5, 10 és 20mg csoportban a betegek 24 órás vizeletürítési száma és az átlagos ürítési térfogata/ürítés szignifikánsan csökkent a placebohoz képest, míg a tolterodine csoport eredménye nem különbözött szignifikánsan a placebótól. A solifenacin hatása összefüggést mutatott az alkalmazott napi dózissal a napi vizeletürítési szám és az ürítési térfogat/ürítés kimenetekben is, vagyis a legnagyobb hatást a 20mg-os csoportban mérték. A 24 órás átlagos inkontinens epizódok száma egyik vizsgálati csoportban sem tért el szignifikánsan a placebo kezelteknél megfigyeltektől. Az összes solifenacin csoport szignifikáns javulást mutatott a Contilife életminőség elemzésben. A napi aktivitás (minden solifenacin dózis), az önkép (10 és 20mg), az emocionális következmények (5, 10 és 20mg) és a szexualitás (10 és 20mg) szignifikánsan javultak a placebohoz képest. A tolterodine kezelteknél csak a napi

aktivitásban volt megfigyelhető szignifikáns javulás a placebo csoporthoz viszonyítva. A Contilife életminőség teljes pontszámában a solifenacin 10 és 20mg valamint a tolterodine csoportok betegeinél javult szignifikánsan. Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit táblázatban mutatjuk be részletesen (5. Táblázat).

A megfigyelt leggyakoribb mellékhatás a szájszárazság, székrekedés és a homályos látás voltak. A solifenacinnál a mellékhatások előfordulása összefüggést mutatott az alkalmazott dózissal, mely alapján a 20mg-os csoportban volt a leggyakoribb az előfordulás a fentebb említett panaszoknál, de ezek általában enyhe vagy közepes súlyosságúak voltak, s csak ritkán vezettek a terápia felfüggesztéséhez. A vizsgálatban a kezelés felfüggesztésének leggyakoribb oka a szájszárazság (3 beteg a solifenacin 10 és 2 a 20mg csoportban), látási zavarok (1-1 beteg a solifenacin 5, 10 és 20mg csoportban), székrekedés (2 beteg a solifenacin 20mg csoportban), homályos látás (2 beteg a solifenacin 10mg csoportban) és dyspepsia (1-1 a bevezető placebo és a solifenacin 20mg csoportban) (5. Táblázat) voltak.

5. Táblázat A Chapple 2004a vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 4. hét végén

Végpontok	Tolterodine 2x2mg	Placebo	Solifenacin 2,5mg	Solifenacin 5mg	Solifenacin 10mg	Solifenacin 20mg
Betegszám	37	36	40	37	33	34
Vizelési szám/24 óra változása (%)	-1,79 (15)	-1,03 (9)	-1,45 (12)	-2,21 (18)*	-2,47 (21)*	-2,75 (23)*
Átlagos ürített vizeletmennyis ég változása (%)	14,7 (14)	9,7 (14)	19,9 (20)	38,0 (28)*	43,2 (35)*	64,7 (45)*
Inkontinens epizódok száma/24 óra változása (%)	-0,41 (27)	-0,29 (17)	-0,66 (41)	-0,83 (55)	-0,79 (46)	-0,58 (58)
Átlagos sürgős epizód szám/24 óra változása (%)	-1,62 (28)	-1,03 (20)	-1,07 (18)	-2,35 (42)	-2,46 (46)	-2,24 (43)
Átlagos teljes Contilife pontszám változás (%)	-9,9 (-15)*	-4,1 (8)	-13,3 (- 18*)	-14,4 (- 22)*	-18,4 (- 27)*	-20,7 (- 33)*
Tolerálhatósági végpontok						
Összes visszavonás	5	6	5	3	7	7
Visszavonás mellékhatás miatt	1	0	1	1	3	5
Visszavonás hatástalanság miatt	1	2	1	2	1	0

Mellékhatás végpontok						
Nemkívánt események (%)	12 (32)	6 (16)	6 (15)	12 (32)	12 (34)	21 (57)
Homályos látás (%)	0	2 (5)	1 (2)	1 (2,7)	5 (14)	5 (14)
Székrekedés (%)	1 (3)	0	1 (2)	5 (14)	2 (6)	6 (16)
Szájszárazság (%)	9 (24)	0	0	5 (14)	5 (14)	14 (38)
Dyspepsia (%)	0	0	0	1 (3)	1 (3)	5 (14)
Fejfájás (%)	0	1 (3)	0	2 (5)	2 (6)	2 (5)

*: p<0,05

5.2.2.2 Chapple 2004b vizsgálat

1281 beteg bevonásával zajló randomizált, kettős-vak, placebo és tolterodine kontrollos fázis IIIa vizsgálat, amely 98 centrumban került lebonyolításra.¹⁶ A vizsgálatot a Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd, Tokió, Japán támogatta. A vizsgálat elsődleges célja a solifenacin hatásosságának elemzése napi 5 és 10mg dózisban nagyszámú mintán OAB betegek körében placebohoz viszonyítva. Másodlagos cél volt a solifenacin biztonságosságának és tolerálhatóságának megállapítása napi 5 és 10mg dózisban, és a solifenacin hatásosságának és biztonságosságának elemzése a tolterodine napi kétszer 2mg kezeléshez viszonyítva. A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze (6. Táblázat).

6. Táblázat A Chapple 2004b vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
<p>-≥18 év</p> <p>-OAB tünetek (sürgős vizelési inger, sürgősségi inkontinencia vagy gyakori vizelés) ≥ 3 hónap</p> <p>-≥8 vizeletürítés/24 óra, 3 napon belül, legalább 3 inkontinencia és/vagy sürgősségi esemény a vizeletürítési napló 3 napján</p>	<p>-klinikailag jelentős BOO</p> <p>-200ml-ert meghaladó residuális (vizelés utáni) vizeletmennyiség</p> <p>-neurogén detrusor hyperaktivitás</p> <p>-vesekő</p> <p>-UTI</p> <p>-korábbi vagy jelenlegi malignus kismedencei megbetegedése</p> <p>-korábbi kismedencei besugárzás</p> <p>-antimuscarin kezelést kizáró bármely megbetegedés</p> <p>-nem-farmakológiai OAB kezelés</p> <p>-diabetese neuropathia</p> <p>-cholinerg vagy anti-cholinerg mellékhatásokkal rendelkező gyógyszerek alkalmazása</p>

Az egyszeresen-vak két hetes bevezető fázisban napi két placebo kapszulát kaptak a betegek, majd a kettős-vak, 12 hetes periódusra randomizálták a placebo vagy a három aktív (solifenacin 5; 10mg napi egyszer; tolterodine 2mg napi kétszer) kezelési csoportban levő betegeket.

A betegeket a beválogatáskor, a 2 hetes placebo időszak végén, az aktív időszak minden negyedik hetében vizsgálták hatásossági és biztonságossági szempontból. Emellett a betegek vizeletürítési naplót vezettek, amelyben feljegyezték a sürgősségi és inkontinens epizódokat, a vizelések időpontját, az ürített térfogatot, a betét használatot és az alvási zavarok számát három napig minden tervezett vizit előtt. A betegek több alkalommal is töltöttek ki életminőség kérdőíveket, ezek eredményeit külön publikációban tervezték bemutatni a szerzők.

A vizsgálat elsődleges végpontja a sürgősségi epizódok számának és az összes inkontinencia és sürgős inkontinencia számának változása voltak a kiindulástól a 12. hétig számolva. A

következő **másodlagos végpontokat** értékelték: vizeletürítések száma/24 óra és ürítési térfogat/ürítés.

A beválogatott betegeket leíró alapváltozók hasonlóak voltak a négy kezelési csoportban. A tünetek fennállása 57,4-72,6 hónap óta voltak jelen és a betegek mintegy harmada kapott korábban valamilyen OAB-re ható gyógyszeres kezelést. Mindegyik csoportban a betegek több mint 90%-nál fordult már elő inkontinencia, leggyakrabban késztetéses inkontinencia. A betegeknek 12,08-12,32 ürítésük volt naponta a vizsgálat kezdetekor. (15. Táblázat)

A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

A solifenacin 5 és 10mg csoportban a betegek 24 órás sürgősségi epizódjainak száma szignifikánsan csökkent a placebohoz képest, míg a tolterodine csoportban a csökkenés nem érte el a kívánt szignifikancia szintet (placebo -33%, tolterodine -38% - $p=0,0511$, solifenacin 5mg -52% és solifenacin 10mg -55%). A solifenacin 5 illetve 10mg és a tolterodine közvetlen összehasonlítása alapján a becsült különbség -0,791 és -1,015 (95% CI: -1,434 - -0,148 és -1,659 - -0,370), sorrendben. A napi sürgősségi és összes inkontinencia száma is szignifikánsan csökkent a solifenacin csoportokban a placebohoz képest, míg a tolterodinenál a csökkenés nem volt szignifikáns. A napi vizeletürítések számában minden aktív csoportban szignifikáns volt a csökkenés a placebohoz viszonyítva. A solifenacin 5 illetve 10mg és a tolterodine közvetlen összehasonlítása alapján a becsült különbség -0,312 és -0,737 (95% CI: -0,844 - 0,219 és -1,269 - -0,204), ebben a sorrendben. Az ürítési térfogat/ürítés szignifikánsan javult minden aktív kezeléssel a vizsgálatban.

Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit táblázatban mutatjuk be részletesen (7. Táblázat).

Aktív kezelés mellett a megfigyelt leggyakoribb mellékhatás a szájszárazság volt. Székrekedés a solifenacin 5 és 10mg csoportban 7,2 és 7,8%-ban, míg a tolterodine csoportban 2,6%-ban a placebo csoportban pedig 1,9%-ban fordult elő. Homályos látás a solifenacin 5 és 10mg csoportban 3,6 és 5,6%-ban, míg a tolterodine csoportban 1,5%-ban a placebo csoportban pedig 2,6%-ban volt megfigyelhető a vizsgálatban (7. Táblázat).

7. Táblázat A Chapple 2004b vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 12. hét végén

Végpontok	Placebo	Solifenacin 5mg	Solifenacin 10mg	Tolterodine 2x2mg
Betegszám	253	266	264	250
Sürgősségi epizód száma/24 óra változása	-1,41 (-33)	-2,85 (-52)*	-3,07 (-55)*	-2,05 (-38)
Inkontinencia és urge inkontinencia (inkontinens epizódok) száma/24 óra változása (%)	-0,62 (-40)	-1,41 (-65)*	-1,36 (-63)*	-0,91 (-58)
Inkontinencia számának változása (%)	-0,76 (-29)	-1,42 (-59)*	-1,45 (-47)*	-1,14 (-59)
Vizeletürítés/24 óra változása	-1,20 (-8)	-2,19 (-17)*	-2,61 (-20)*	-1,88 (-15)*
Ürített térfogat/ürítés változása, ml (%)	7,4 (9)	32,9 (25)	39,2 (29)	24,4 (20)
Tolerálhatósági végpontok				
Összes visszavonás	32	28	20	29
Visszavonás mellékhatás miatt	10	9	7	5
Visszavonás hatástalanság miatt	2	2	1	3
Mellékhatás végpontok				
Nemkívánt események (%)	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Homályos látás (%)	7 (2,6)	10 (3,6)	15 (5,6)	4 (1,5)
Székrekedés (%)	5 (1,9)	20 (7,2)	21 (7,8)	7 (2,6)
Szájszárazság (%)	13 (4,9)	39 (14,0)	57 (21,3)	49 (18,6)
Dyspepsia (%)	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Fejfájás (%)	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.

*: p<0,05, n.k.: nem közölték

5.2.2.3 Cardozo 2004 vizsgálat

1091 beteg bevonásával zajló randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált fázis 3 vizsgálat, amely 84 centrumban került lebonyolításra. A vizsgálatban és publikációban a Yamanouchi munkatársai közvetlenül részt vettek. A vizsgálat elsődleges célja a solifenacin hatásosságának elemzése napi egyszeri adagolás mellett OAB betegek körében placebohoz viszonyítva. Másodlagos cél volt a solifenacin biztonságosságának és tolerálhatóságának elemzése. A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze 8. Táblázat.¹¹

8. Táblázat A Cardozo 2004 vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
- ≥ 18 év -OAB tünetek (vizelési gyakoriság, urgency vagy urge inkontinencia) ≥ 3 hónap -a 2 hetes placebo időszak után ≥ 8 vizeletürítés /24 óra, 3 napon belül, legalább 3 inkontinencia és/vagy sürgősségi vizelési inger a vizeletürítési napló 3 napján	-klinikailag jelentős BOO -200ml-ert meghaladó residuális (vizelés utáni) vizeletmennyiség -neurogén detrusor hyperaktivitás -vesekő -UTI -korábbi vagy jelenlegi malignus kismedencei megbetegedése -korábbi kismedencei sugárzás -antimuscarin kezelést kizáró bármely megbetegedés -nem-farmakológiai OAB kezelés -diabeteses neuropathia -cholinerg vagy anti-cholinerg mellékhatásokkal rendelkező gyógyszerek alkalmazása

A két hetes bevezető fázisban napi két placebo kapszulát kaptak a betegek, majd a kettős-vak, 12 hetes periódusra randomizálták őket, amely során placebo vagy a két aktív (solifenacin 5 vagy 10mg napi egyszer) kezelési csoportra osztották a betegeket.

A betegeket a beválogatáskor, a 2 hetes placebo időszak végén, az aktív időszak minden negyedik hetében vizsgálták hatásossági és biztonságossági szempontból. Emellett a betegek minden vizit előtt vizeletürítési naplót vezettek három napon keresztül, amelyben feljegyezték a vizeletürítések számát, a sürgősségi és inkontinens epizódokat, az alvási zavarokat, a ürített térfogatot/ vizeletürítés és a betét használatot.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24 óra alatti vizeletürítések számának változása a kiindulási értékhez viszonyítva. A következő **másodlagos végpontokat** értékelték: sürgősségi epizódok száma/24 óra, nocturia (bőséges éjszakai vizeletürítés), urge inkontinencia, összes inkontinencia és ürítési térfogat/ vizeletürítés.

A beválogatott betegeket leíró alapváltozók hasonlóak voltak a három kezelési csoportban. A tünetek fennállása 27,0-29,0 hónap közt volt, a betegek mintegy harmada kapott korábban gyógyszeres OAB kezelést. A betegeknek 12,05-12,31 vizeletürítésük volt naponta a vizsgálat kezdetekor. (15. Táblázat)

A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

A solifenacin 5 és 10mg csoportban a betegek 24 órás vizeletürítéseinek, sürgősségi epizódjainak, urge és összes inkontinenciájának száma, az ürített térfogat/ vizeletürítés szignifikánsan javult a placebohoz képest, míg a nocturia ritkulása csak a 10mg-os csoportban volt szignifikáns. A vizeletürítések számának csökkenése 2,37 (95% CI: -1,27 - -0,29) és 2,81 (95% CI: -1,71 - -0,72), míg a sürgős epizódoknál a csökkenés 2,84 (95% CI: -1,44 - -0,28) és 2,90 (95% CI: -1,49 - -0,35) volt a solifenacin 5 és 10mg tablettával kezelteknél. Az összes inkontinencia számának változása -1,25(-27,9%), -1,63 (60,7%) és -1,57 (51,9%) volt a placebo illetve a solifenacin 5 és 10mgos csoportokban. A nocturia változása a placebo csoportban -0,52, míg a solifenacin 5 és 10 mg csoportokban -0,58 és -0,71 volt, melyekből csak az utóbbi szignifikáns. Az ürítési térfogat/vizeletürítés szignifikánsan javult az aktív szerekekkel a placebohoz képest, aminek változása 10,67ml volt placeboval, solifenacin 5 és 10mg-al pedig 30,8ml (95% CI: 12,4 – 27,7) és 36,0ml (95% CI: 17,7 – 33,0). Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit táblázatban mutatjuk be részletesen (9. Táblázat).

Aktív kezelés mellett a várt antimuscarinerg mellékhatásokon (szájszárazság, székrekedés, homályos látás) kívül egyéb nemkívánt esemény ritkán fordult elő, hasonló gyakorisággal,

mint a placebóval kezeltéknél. A szájszárazság, leggyakrabban enyhe formában, 7,7 és 23%-ban fordult elő a solifenacin 5 és 10 mg csoportban, míg a placebóval 2,3%-ban, s súlyos szájszárazságot nem regisztráltak az aktív szerekkel (9. Táblázat).

9. Táblázat A Cardozo 2004 vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 12. hét végén

Végpontok	Placebo	Solifenacin 5mg	Solifenacin 10mg
Betegszám	301	299	307
Vizeletürítések száma/24 óra változása (95% CI)	-1,59 - -12,8%	-2,37 (-1,27 - -0,29)* - -19,6%	-2,81 (-1,71 - -0,72)* - -21,9%
Sürgősségi epizód szám változása (95% CI)	-1,98 - -33,0%	-2,84 (-1,44 - -0,28)* - -51,4%	-2,90 (-1,49 - -0,35)* - -52,0%
Nocturia (95% CI)	-0,52 - -16,4%	-0,58 - -25,3%	-0,71 (-0,38 - -0,01)* - -38,5%
Összes inkontinencia szám változás	-1,25 - -27,9%	-1,63* - -60,7%	-1,57* - -51,9%
Urge inkontinens epizódok változása (%)	-0,91 (-42,5)	-1,30 (-62,7)*	-1,21 (-57,1)*
Ürített térfogat/vizeletürítés (95% CI)	10,67 – 11%	30,8 (12,4 – 27,7)* - 25,4%	36,0 (17,7 – 33,0)* - 29,7%
Tolerálhatósági végpontok			
Összes visszavonás (%)	31 (10,3)	22 (7,4)	24 (7,8)
Visszavonás mellékhatás miatt (%)	10 (3,3)	7 (2,3)	12 (3,9)
Visszavonás hatástalanság miatt (%)	2 (0,7)	2 (0,7)	2 (0,7)
Mellékhatás végpontok			
Nemkívánt események	n.k.	n.k.	n.k.
Szájszárazság (%)	7 (2,3)	23 (7,7)**	71 (23,1)**
Homályos látás (%)	7 (2,3)	12 (4,0)**	18 (5,9)**
Székrekedés (%)	6 (2,0)	11 (3,7)**	28 (9,1)**

*: p<0,05. **: statisztikai megbízhatóságot nem közöltek

5.2.2.4 Chapple 2005 – STAR vizsgálat

1355 beteg bevonásával zajló randomizált, kettős-vak, placebo és aktív (tolterodine elnyújtott felszabadulású – Extended-Release – ER) kontrollos vizsgálat, amely 117 centrumban (17 országban) került lebonyolításra. A vizsgálatot a Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd, Tokió, Japán támogatta, s munkatársai a publikáció elkészítésében is részt vettek. A vizsgálat célja a solifenacin és az elnyújtott felszabadulású tolterodine hatásosságának és tolerálhatóságának összehasonlítása volt OAB betegek körében. A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze (10. Táblázat)¹⁸

10. Táblázat A STAR vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
- ≥ 18 év -OAB tünetek (vizelési gyakoriság, sürgősségi inger vagy urge inkontinencia) ≥ 3 hónap, járóbeteg ellátásban kezelt beteg -a 2 hetes placebo időszak után ≥ 8 vizeletürítés/24 óra -átlagosan ≥ 1 inkontinens vagy sürgősségi epizód/24 óra a vizeletürítési napló 3 napján	-stressz inkontinencia vagy kevert inkontinencia, melyben a stressz a domináns -neurogén detrusor hyperaktivitás

Az egyszeresen-vak két hetes bevezető fázis után 12 hetes kettős-vak, randomizált fázis következett, solifenacin 5mg vagy elnyújtott felszabadulású tolterodine 4mg napi adagolásával. A randomizációt követő negyedik héten a beteg kezelőorvosával konzultálva kérhette a dózis emelését, azonban csak solifenacin dózist emelték ekkor 10mg-ra, a tolterodine adagja nem változott, miközben a kettős-vak elrendezés megmaradt. A betegeket a beválogatáskor, a 2 hetes placebo időszak végén, valamint az aktív időszak minden negyedik hetében vizsgálták hatásossági és tolerálhatósági szempontból is. Emellett a betegek vizeletürítési naplót vezettek, amelyben feljegyezték a vizeletürítés idejét, a sürgősséget és/vagy inkontinenciát, az ürítés térfogatot, az alvászavarokat és a lefekvés illetve felkelés idejét három napig minden tervezett vizit előtt. A betegek életminőségét egy validált 6-elemű skálával „Észlelt Hólyag Állapot” (Perception of Bladder Condition – PBC) értékelték.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24 órás vizeletürítések számának a kezelés hatására történő változásának megállapítása és ennek tekintetében a két aktív terápia összehasonlítása. A következő **másodlagos végpontokat** értékelték: sürgősség, urge és összes inkontinencia valamint nocturia.

A beválogatott betegeket leíró alapváltozók hasonlóak voltak a kezelési csoportokban. A vizeletürítés gyakorisága 11,78 és 11,66, a sürgősségi epizódok száma 6,01 és 5,84 míg az inkontinens epizódoké 2,77 és 2,55 volt a solifenacin és tolterodine csoportok betegeinél. Az ürítési térfogat/vizeletürítés 146,71ml és 145,13ml, a nocturiák száma 2,02 és 1,92 illetve az „Észlelt Hólyag Állapot” 4,43 és 4,44 volt a solifenacin és tolterodine estén. (15. Táblázat)

A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

Az elsődleges hatásossági elemzés alapján, a napi vizeletürítések számát illetően a solifenacin kezelés „nem-inferior” a tolterodine ER kezeléshez képest (95% CI: -0,48 – 0,10). A napi vizeletürítések száma 2,45-tel illetve 2,24-gyel csökkent a kezelés végére a solifenacin és tolterodine csoportokban. A sürgősség 2,85 és 2,42, a urge inkontinencia 1,42 és 0,83 míg az összes inkontinencia 1,60 és 1,11 javulást mutatott a solifenacin és tolterodine csoportokban. A nocturia szám változása a solifenacin kezelésnél -0,71, a tolterodine kezelésnél -0,63 volt, a különbség azonban nem szignifikáns. Az inkontinencia betét használat csökkent mindkét csoportban, azonban ez kifejezettebb volt a solifenacin esetén -1,72 vs. -1,19 (p=0,0023). A betegek beszámolója alapján az „Észlelt Hólyag Állapot” javulása jelentősebb volt a solifenacin kezeléssel, mint a tolterodine-nal, -1,51 vs -1,33 (p=0,006). A 4 hetes aktív kezelést követően a tolterodine kezelték 51%-a kérte a dózis emelését, míg ez az arány 48% volt a solifenacin betegeknél. Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit táblázatban mutatjuk be részletesen (11. Táblázat).

A megfigyelt leggyakoribb mellékhatás a szájszárazság, székrekedés és a homályos látás voltak, melyek leggyakrabban enyhék vagy közepes súlyosságúak voltak. A szájszárazság enyhe formáját tapasztalták a solifenacinnal kezelt betegek 17,5%-ánál, a tolterodine csoport betegei 14,8%-ánál, míg közepes súlyosságú volt 10,8 és 7,7%-ban, súlyos pedig 1,7 illetve 1,5%-ban. Enyhe székrekedés 3,2 vs. 1,3%-ban fordult elő a solifenacin és a tolterodine csoportban, közepes 2,7 és 1,0%-ban, súlyos formában 0,5 és 0,2%-ban. Súlyos panaszt okozó homályos látás nem fordult elő egyik csoportban sem, míg közepes probléma 1,0%-ban

volt a tolterodinnal kezelt betegeknel, a solifenacinnal illet nem tapasztaltak, enyhe formaban mindket csoportban 0,7%-ban fordult elo homalyos latus (11. Tablázat).

11. Tablázat A STAR vizsgalat kulonbozo vegpontjaiban mert eredmények a 12. het végén

Végpontok	Solifenacin 5-10mg	Tolterodine 4mg
Betegszám	593	607
Ürítések száma/24 óra változása	-2,45	-2,24
Sürgősségi epizód szám/24 óra változása	-2,85*	-2,42
Sürgősségi inkontinens epizódok száma/24 óra változása	-1,42*	-0,83
Összes inkontinens epizódok száma/24 óra változása	-1,60*	-1,11
Tolerálhatósági végpontok		
Összes visszavonás (%)	34 (5,9)	44 (7,3)
Visszavonás mellékhatás miatt	3,5%	3,0%
Visszavonás hatástalanság miatt (%)	7 (1,2).	12 (2,0)
Mellékhatás végpontok		
Nemkívánt események (%)	n.k.	n.k.
Szájszárazság – enyhe, közepes, súlyos együtt (%)	30,0	24,0
Székrekedés – enyhe, közepes, súlyos együtt (%)	6,4	2,5
Homályos látás – enyhe, közepes, súlyos együtt (%)	0,7	1,7

*: p<0,05

5.2.2.5 Yamaguchi 2007 - Japanese Solifenacin vizsgálat

1593 beteg bevonásával zajló randomizált, kettős-vak, placebo és aktív (propiverine) kontrollos fázis III vizsgálat, amely 155 japán centrumban került lebonyolításra.⁹⁰ A vizsgálatot az Astellas Pharma Inc. (korábbi Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.) Tokió, Japán támogatta. A vizsgálat célja a solifenacin 5 és 10mg összehasonlítása placebóval és propiverine 20mg-mal nagy japán OAB betegpopuláción. Emellett a solifenacin 5 és 10mg hatásosságát és biztonságosságát is összehasonlították a placebo és a propiverine kezelésekkel. A vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumait táblázatban foglaltuk össze (12. Táblázat).⁹⁰

12. Táblázat A Japanese Solifenacin vizsgálat beválogatási és kizárási kritériumai

Beválogatási kritériumok	Kizárási kritériumok
- ≥ 20 év -OAB tünetek (vizelési gyakoriság, sürgősség vagy urge inkontinencia) \geq 6 hónap -a 2 hetes placebo időszak után ≥ 8 vizeletürítés/24 óra, legalább 3 sürgősségi inkontinencia és/vagy sürgősségi esemény a vizeletürítési napló 3 napján	-jelentős BOO (100 ml-t meghaladó residuális vizeletmennyiség, vagy a kezelő orvos megítélése alapján jelentős obstructio megléte) -vizelet retenció -kimutatható stressz inkontinencia -vesekő -UTI -interstitiális cystitis -korábbi vagy jelenlegi malignus kismedencei malignus megbetegedése -korábbi kismedncei besugárzás -jelenlegi anticholinerg kezelés vagy a kezelésre várható túlérzékenység

A két hetes bevezető fázisban napi egy tablettát placebo kaptak a betegek, majd a kettős-vak, 12 hetes periódusra randomizálták őket, ahol a placebo vagy a három aktív (solifenacin 5 vagy 10mg vagy propiverine 20mg napi egyszeri adással) kezelési csoportra osztották a betegeket.

A betegeket a beválogatáskor, a 2 hetes placebo időszak végén, az aktív időszak minden negyedik hetében hatásossági és biztonságossági vizsgálatra is kerültek. Emellett a betegek vizeletürítési naplót vezettek, minden tervezett vizsgálat előtt három napon keresztül, amelyben feljegyezték a vizeletürítési epizódokat, a sürgősségi és inkontinens epizódok számát és a vizeletürítések során mért ürített vizeletmennyiségeket a nap 24 órájában. A betegek a 0. és a 12. héten kitöltötték a „King’s Heath Questionnaire” (KHQ) kérdőívet, mely egy 21 kérdéses (9 terület) betegség-specifikus kérdőív.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24 óra alatti vizeletürítések számának változása a kiindulás és az utolsó vizit közt. A következő **másodlagos végpontokat** értékelték: a napi sürgősségi epizód, inkontinencia, sürgősségi inkontinencia valamint a nocturia csökkenése és az ürített térfogat/vizeletürítés növekedése.

A beválogatott betegeket leíró alapváltozók hasonlóak volt a négy kezelési csoportban. A napi vizeletürítések száma 11,15 – 11,44, a sürgősségi epizódoké 4,04 – 4,47, míg a nocturia gyakorisága 1,78 – 1,95 között volt a kiinduláskor. Az inkontinencia epizódok száma 1,99 - 2,35, a sürgősségi inkontinencia epizódok száma 1,67 – 1,95, az átlagos ürítési térfogat/vizeletürítés 151,2 – 154,4 ml között voltak a randomizáláskor. Minden betegnek napi több mint 8 vizeletürítése volt s beszámolt korábbi sürgősségi eseményről, emellett a betegek mintegy 80%-ánál a vizsgálat kezdetén is előfordult már inkontinencia. (15. Táblázat) A vizsgálat Jadad szerint 5 pontra értékelhető.

A solifenacin 5 és 10mg a vizsgálat elsődleges végpontjában, a napi vizeletürítések számának csökkentésében szignifikánsan jobb volt, mint a placebo és „nem-inferior” a propiverine 20mg-hoz képest. Az aktív kezelések szignifikánsan csökkentették a sürgősségi események, az inkontinencia és a sürgős inkontinencia előfordulását, illetve növelték a vizeletürítések során ürített vizeletmennyiségek értékét a placebohoz képest. A nocturia számának csökkentésében csak a solifenacin 10mg csoport betegeinél mértek szignifikáns javulást a placebo csoporthoz viszonyítva a vizsgálat végén. A solifenacin 10mg szignifikánsan jobb volt, mint a propiverine 20mg a sürgős epizódok (-2,78 vs. -2,30, p=0,012) és az ürített térfogat/vizeletürítés (43,59ml vs. 36,62ml, p=0,009) végpontokban. Az aktív kezeléssel az OAB tünetei közül a kontinencia 55,9 – 59,6%-ban, a sürgősségi epizódok száma 32,9 – 37,2%-ban míg a vizeletürítési gyakoriság 26,3 – 36,9%-ban normalizálódott, rendeződött a vizsgálat végére. A KHQ alapján az életminőség szignifikánsan javult a legtöbb területen az

aktív kezelésekkel, csak az általános egészség és a személyes kapcsolatokban nem volt szignifikáns az eltérés a placebohoz képest, sorrendben, a solifenacin 10mg és 5mg csoportokban. A panasz-súlyosság változásának, javulásának megítélésében a solifenacin 10mg csoport szignifikánsan jobb volt, mint a propiverine 20mg csoport.

Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit táblázatban mutatjuk be részletesen (13. Táblázat).

A solifenacin 5mg csoportban a szájszárazság előfordulása szignifikánsan ritkább volt, mint a propiverine 20mg-nál, azonban a solifenacin 10mg-nál ehhez képest szignifikánsan gyakoribb volt a panasz, azonban ezek súlyossága csak néhány esetben érte el a közepes szintet. A székrekedés a solifenacin 5mg és a propiverine esetén hasonló volt (10,6% vs. 11,3%), míg a solifenacin 10mg esetén ez gyakoribb, 18,9% volt. A homályos látás a solifenacin 5 és 10 mg csoportokban 1,8% és 4,2%, míg a propiverinenél 3,8% volt. Egyéb a vizsgálattal kapcsolatba hozható mellékhatás ritka volt bármely kezelési csoportban, esetenként beszámoltak vizelet retencióról és vizeletürítési nehézségről (13. Táblázat).

13. Táblázat A Japanese Solifenacin vizsgálat különböző végpontjaiban mért eredmények a 12. hét végén

Végpontok	Placebo	Solifenacin 5mg	Solifenacin 10mg	Propiverin 20mg
Betegszám	405	398	381	400
Ürítések száma/24 óra változása	-0,94 ± 2,29	-1,93 ± 1,97*	-2,19 ± 2,09*	-1,87 ± 2,70*
Sürgősségi inkontinens epizód szám/24 óra változása	-0,69 ± 2,00	-1,45 ± 1,89*	-1,52 ± 1,77*	-1,19 ± 2,20*
Sürgősségi epizódok száma/24 óra változása	-1,28 ± 2,90	-2,41 ± 2,88*	-2,78 ± 2,82*	-2,30 ± 3,08*
Nocturia epizódok változása	-0,30 ± 0,91	-0,41 ± 0,96	-0,46 ± 0,90	-0,43 ± 1,21*
Inkontinens epizód szám/24 óra változása	-0,72 ± 1,95	-1,59 ± 2,12*	-1,60 ± 1,81*	-1,25 ± 2,79*
Átlagos ürítési térfogat változása	11,67 ± 33,74	35,78 ± 43,39*	43,59 ± 44,52*	36,62 ± 37,99*
Tolerálhatósági végpontok				
Összes visszavonás	34	34	32	36
Visszavonás mellékhatás miatt (%)	11 (2,7)	20 (5,1)	26 (6,8)	26 (6,5)
Visszavonás hatástalanság miatt	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Mellékhatás végpontok				
Nemkívánt események (%)	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Szájszárazság (%)	23 (5,7)	67 (16,9)**	130 (34,1)**	103 (25,8)*
Székrekedés (%)	16 (4,0)	42 (10,6)	72 (18,9)**	45 (11,3)
Homályos látás (%)	8 (2,0)	7 (1,8)	16 (4,2)	15 (3,8)

*: p<0,05 placebohoz viszonyítva, **: propiverine 20mg-hoz viszonyítva,

14. Táblázat A tanulmányunkban értékelt RCT-k legfontosabb jellemzői

Vizsgálat	Betegek	Vizsgálati ágak	Jadad pont	Követési idő	Végpontok	Indikáció a vizsgálat alapján
Chapple 2004a¹⁵	N=265 -18 -80 éves életkor -idiopátiás detrusor aktivitás (fázisos detrusor kontrakció ($\geq 10\text{cm H}_2\text{O}$), a telítéses cystometria során, 6 hónapon belül ->8 vizeletürítés/24 óra, 3 napon belül, 3 inkontinencia vagy sürgősségi esemény a vizeletürítési napló 3 napján	n=37 tolterodine (gyors felszabadulású) napi 2-szer 2mg n=38 placebo n=41 solifenacin napi 2,5mg n=37 solifenacin napi 5mg n=35 solifenacin napi 10mg n=37 solifenacin napi 20mg	5	4 hét	24 óra alatti vizeletürítések számának változása , ürítési térfogat/ürítés, inkontinens epizód/24 óra, sürgősségi epizód/24 óra, Contilife 1-27 elemének összes pontszáma, teljes Contilife QoL pont	Idiopátiás detrusor hyperaktivitás
Chapple 2004b¹⁶	N=1281 -> ≥ 18 életkor -OAB tünetek (sürgősség, sürgősségi inkontinencia vagy gyakori) ≥ 3 hónap ->8 vizeletürítés/24 óra, 3 napon belül, legalább 3 inkontinencia és/vagy sürgősségi esemény a vizeletürítési napló 3 napján	n=267 placebo n=279 solifenacin napi 5mg n=269 solifenacin napi 10mg n=266 tolterodine napi 2-szer 2mg	5	12 hét	24 óra alatti vizeletürítések számának változása , sürgősségi epizódok száma/24 óra, urge inkontinencia, összes inkontinencia, ürítési térfogat/ vizeletürítés	OAB tünetek

Vizsgálat	Betegek	Vizsgálati ágak	Jadad pont	Követési idő	Végpontok	Indikáció a vizsgálat alapján
Cardozo 2004¹¹	N=1091 -≥18 évéletkor -OAB tünetek (vizelési gyakoriság, sürgősségi vagy urge inkontinencia) ≥ 3 hónap -a 2 hetes placebo időszak után ≥8 vizeletürítés /24 óra, 3 napon belül, legalább 3 inkontinencia és/vagy sürgősségi esemény a vizeletürítési napló 3 napján	n=301 placebo n=299 solifenacin napi 5mg n=307 solifenacin napi 10mg	5	12 hét	24 óra alatti vizeletürítések számának változása, sürgősségi epizódok száma/24 óra, nocturia, urge inkontinencia, összes inkontinencia, ürítési térfogat/vizeletürítés	OAB tünetek
STAR¹⁸	N=1355 -≥18 év -OAB tünetek (vizelési gyakoriság, sürgősségi vagy urge inkontinencia) ≥ 3 hónap, járóbeteg ellátásban kezelt beteg -a 2 hetes placebo időszak után ≥8 vizeletürítés/24 óra -átlagosan ≥1 inkontinens vagy sürgős epizód/24 óra a vizeletürítési napló 3 napján	n=607 tolterodine (elnyújtott felszabadulású) n=593 solifenacin napi 5 vagy 10mg	5	12 hét	Vizeletürítési gyakoriság, sürgősség, urge inkontinencia, összes inkontinencia, nocturia, betéthasználat, ürített térfogat/vizeletürítés, életminőség (Perception of Bladder Condition – PBC)	OAB tünetek

Vizsgálat	Betegek	Vizsgálati ágak	Jadad pont	Követési idő	Végpontok	Indikáció a vizsgálat alapján
Japanese Solifenacin vizsgálat⁹⁰	<p>N=2049 -≥20 év</p> <p>-OAB tünetek (vizelési gyakoriság, sürgősségi vagy urge inkontinencia) ≥ 6 hónap</p> <p>-a 2 hetes placebo időszak után ≥8 vizeletürítés/24 óra, 3 napon belül, legalább 3 sürgősségi inkontinencia és/vagy sürgős esemény a vizeletürítési napló 3 napján</p>	<p>n=405 placebo n=398 solifenacin napi 5mg n=381 solifenacin napi 10mg n=400 propiverine napi 20mg</p>	5	12 hét	24 óra alatti vizeletürítések számának változása, sürgősségi epizódok, inkontinencia, sürgős inkontinencia/24 óra, nocturia, ürítési térfogat/ vizeletürítés	OAB tünetek

15. Táblázat A betegek főbb jellemzői az egyes solifenacin vizsgálatok indulásakor

Vizsgálat	Vizsgálati ág	N	Kor (év)	Nem (nő %)	Ürítés/24 óra	Ürítési térfogat (ml)	Inkontinens epizódok/24 óra	Sürgősségi epizódok/24 óra	Teljes Contilife pontszám (SD)
Chapple 2004a ¹⁵	Placebo	36	n.k.	n.k.	11,1	134,7	1,7	5,2	62,0 (17,9)
	Solifenacin 2,5mg	41	n.k.	n.k.	11,9	147,6	1,6	5,9	63,6 (22,6)
	Solifenacin 5mg	37	n.k.	n.k.	11,5	161,9	1,5	5,6	62,9 (16,1)
	Solifenacin 10mg	33	n.k.	n.k.	11,4	152,8	1,7	5,3	62,8 (19,1)
	Solifenacin 20mg	34	n.k.	n.k.	11,7	152,1	1,0	5,2	60,4 (15,3)
	Tolterodine 4mg	37	n.k.	n.k.	12,1	159,9	1,5	5,7	60,7 (18,7)
Chapple 2004b ¹⁶	Placebo	253	57,8	60	12,20	143,8	2,71	5,30	n.k.
	Solifenacin 5mg	266	58,1	72	12,08	149,6	2,64	5,77	n.k.
	Solifenacin 10mg	264	57,2	76	12,32	147,2	2,59	5,82	n.k.
	Tolterodine 4mg	250	56,9	50	12,08	147,0	2,32	5,45	n.k.
Cardozo 2004 ¹¹	Placebo	301	56,1	80,8	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
	Solifenacin 5mg	299	55,4	82,9	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
	Solifenacin 10mg	307	55,9	82,1	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
STAR ¹⁸	Tolterodine 4mg	607	56,5	85,3	11,78	146,71	2,77	6,01	n.k.
	Solifenacin 5 vagy 10mg	593	56,4	88,3	11,66	145,13	2,55	5,84	n.k.
Japanese Solifenacin vizsgálat ⁹⁰	Placebo	405	60,8	84,3	11,25	152,8	1,99	4,04	n.k.
	Solifenacin 5mg	398	60,4	83,0	11,44	153,4	2,35	4,40	n.k.
	Solifenacin 10mg	381	59,9	85,7	11,15	154,4	2,19	4,47	n.k.
	Propiverine 20mg	400	59,6	83,6	11,37	151,2	2,15	4,07	n.k.

n.k.: nem közölték

5.3 *Eredmények – oxybutynin, tolterodine és darifenacin vizsgálatok áttekintése*

5.3.1 Beválogatott vizsgálatok

A komparátor anticholinergikumok klinikai hatásosságát a Cochrane review-k^{40, 62} és ezek keresésének lezárása után publikált RCT-k alapján értékeltük. Az oxybutynin, tolterodine és darifenacin vizsgálatok keresése ebben az időszakban 69 találatot eredményezett, melyek közül 8 volt önálló RCT vizsgálat, melyben a hazánkban is elérhető készítményeket alkalmazták általános beteg-populáción, ezeket a vizsgálatokat használtuk elemzésünk során. További 2 közlemény ezeknek az RCT-knek a továbbkövetése vagy utólagos elemzése volt, emiatt ezeket sem vettük figyelembe. A további vizsgálatok nem feleltek meg a beválogatási feltételnek. Elemzésünkben a következő nyolc önálló vizsgálatot mutatjuk be: Chapple 2007 (darifenacin vs. placebo)¹³, Abrams 2006 (oxybutynin vs. propiverine)⁴, Stöhrer 2007 (oxybutynin vs. propiverine)⁸⁰, Zinner 2005 (darifenacin vs. oxybutynin)⁹², Jünemann 2005 (tolterodine vs. propiverine)⁴⁸, Chapple 2005 (darifenacin vs. oxybutynin)¹⁷, Hill 2006 (darifenacin vs. placebo)⁴¹, Zinner 2006 (darifenacin vs. placebo)⁹³.

A vizsgálatok kiválogatásának pontos menetét, a kizárások okait bemutató ábra és a találatokat és a vizsgálatok kiválogatását összefoglaló táblázat a mellékletekben található (10.8 Melléklet).

5.3.2 A Cochrane Collaboratio összefoglalója: az anticholinergikumok összehasonlítása

A Cochrane Collaboration 2005. májusában jelentette meg a „Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults” összefoglaló tanulmányát, melynek elsődleges célja az elérhető különböző anticholinerg terápiaák hatásosságának összehasonlítása az egyes OAB tünetekre és a betegek életminőségére vonatkozóan⁴⁰. Emellett elemzésre kerültek a lehetséges eltérő alkalmazási módok és dózisok is. Mivel egyetlen beválogatott vizsgálatban sem közöltek megfelelő módon eredményeket a betegek életminőség-változásáról, ezért ezek

feldolgozása lehetetlen volt. (Négy vizsgálatban használtak validált mérő módszert az életminőség követésére, ezekben elsődleges kimenet volt az életminőség változásának értékelése.) Az összefoglalóban az irodalomkeresését 2003. júliusában zárta le a két független elemző, akik az addig fellelhető randomizált vizsgálatokat azonosították, gyűjtötték OAB vagy detrusor hyperaktivitás indikációban a Cochrane Incontinence Group specializált regiszteréből.

Az elemzők 39 paralel és 10 „cross-over” vizsgálatot találtak további elemzésre, meta-analízisre alkalmasnak az elemzők, melyek alapján az oxybutynin és tolterodine eltérő komparátorokkal történt (pl.: tropsium, propantheline, propiverine), valamint az oxybutynin, tolterodine, propiverine és solifenacin különböző dózisainak, illetve az oxybutynin és a tolterodine IR és ER formáinak összehasonlítását lehetett elvégezni. A „cross-over” vizsgálatok publikációi nem tartalmaztak a meta-analízishez megfelelő adatokat, így azok kimaradtak az összesítésből. A vizsgálatok közel felében vizeletürítési naplót vezettek a betegek, így a vizeletfolyás és az ürítési gyakoriság csökkenését választották az összevont elemzés végpontjai közé. A különböző vizsgálatok sokféle urodinamiás mérést, módszert alkalmaztak, melyekből szintén készítettek meta-analízist, míg a megfigyelt mellékhatások közül, csak a szájszárazságot találták erre alkalmasnak. A mellékhatás miatti terápia felfüggesztések gyakoriságát szintén meta-analízissel hasonlították össze, állapították meg.

5.3.2.1 Oxybutynin vs. Tolterodine

A két hatóanyagot 10 RCT-ben hasonlították össze, melyek közül hat elemezte az IR készítményeket. A betegek életminőség-változásáról egyik tanulmány sem tartalmazott további feldolgozásra alkalmas eredményeket. A két kezelés között nem volt szignifikáns eltérés a terápiára javulók arányában (145/307, 47% tolterodine vs. 136/306, 44% oxybutynin, RR: 1,06, 95% CI 0,89 – 1,26). Öt vizsgálat eredményei alapján a vizeletfolyás és a vizeletürítések számának csökkenésében sem volt szignifikáns eltérés a kezelések között (WMD: -0,15, 95% CI: -0,47 – 0,16 illetve WMD: -0,25, 95% CI: -0,61 – 0,10). A mellékhatás miatti terápia felfüggesztését hat vizsgálatban közölték, melyek alapján ez a tolterodine esetén ritkább volt, mint az oxybutyninnal (72/1051, 7% vs. 126/1046, 12%, RR: 0,57, 95% CI: 0,43 – 0,75). Azonban az egyes vizsgálatok eredményei közt jelentős heterogenitás volt kimutatható. A szájszárazság előfordulását kilenc vizsgálatból közölték, melyek igen

heterogének voltak, de az egyes alcsoportok (felszabadulás sebessége, adagolási út) különválasztásával ez már nem volt szignifikáns. A tolterodine kezeléssel a szájszárazság szignifikánsabban ritkábban fordul elő az összesítés alapján (RR: 0,60, 95% CI: 0,54 – 0,66).

5.3.2.2 Tolterodine eltérő adagjainak összehasonlítása

A Cochrane Collaboration elemzésében a tolterodine napi 2mg-os dózisát hasonlítják a 0,5mg, az 1mg és a 4mg adagokhoz.

Két vizsgálat elemezte a tolterodine 0,5 vs. 2mg kezeléseket, melyek alapján nem találtak szignifikáns különbséget a vizeltfolyás vagy a napi vizeletürítés gyakoriságának csökkenésében a két csoport között. Egyetlen vizsgálat közölt eredményt a szájszárazság előfordulásáról, melyben ezt ritkábbnak találták a kisebb dózis alkalmazásánál (RR: 0,36, 95% CI: 0,13 – 0,95).

Hét RCT vizsgálta a tolterodine 1 vs. 2mg kezelések hatásosságát, eredményességét, melyekből csak egy közölt dichotóm változót, javulás/terápia, s e szerint a magasabb dózissal valószínűbb a javulás (RR: 0,69; 95% CI: 0,53 – 0,89). Négy vizsgálat elemezte a vizeletfolyás vagy a napi vizeletürítés gyakoriságának csökkenését, azonban ezek alapján nem találtak szignifikáns különbséget a két dózis közt. Öt vizsgálat meta-analízise alapján nincs szignifikáns eltérés a mellékhatás miatt megfigyelhető terápia felfüggesztésben (RR: 0,70, 95% CI: 0,36 – 1,40), míg a szájszárazság az alacsonyabb dózissal ritkábban fordult elő (RR: 0,65, 95% CI: 0,52 – 0,80).

Három vizsgálat tanulmányozta a tolterodine 2 vs. 4mg IR kezeléseket. Két vizsgálat elemezte a vizelt-csorgás vagy a napi vizelet-ürítés gyakoriságának csökkenését, azonban ezek alapján nem találtak szignifikáns különbséget a két dózis között. A terápia mellékhatás miatti felfüggesztéséről csak egy IR vizsgálat közölt adatot, s annak egyik kezelési ágán nem figyeltek meg eseményt, így a további számítások megbízhatósága ismeretlen. Három vizsgálat alapján a szájszárazság előfordulása magasabb volt a nagyobb dózissal, azonban ez az eltérés nem volt szignifikáns (RR: 1,67, 95% CI: 0,91 – 3,08).

5.3.2.3 Oxybutynin eltérő adagjainak összehasonlítása

Az oxybutynin IR eltérő adagjainak összehasonlításáról egy vizsgálatot azonosítottak az elemzők, azonban ennek eredményeit csak konferencia absztraktként jelentették meg akkor, s így további elemzésre alkalmatlan volt.

A tanulmány szerzői szerint a tolterodine és az oxybutynin hatásossága közt nincs különbség, míg a tolterodine kezeléssel kevesebb a mellékhatás miatti terápia felfüggesztés és a szájszárazság előfordulása. Azonban a szájszárazság jelentkezése függ az alkalmazott gyógyszerformától, ritkább az ER formánál. A két szer hatásossága hasonló a vizeletfolyás vagy a napi vizeletürítés gyakoriságának csökkentésében is.

A „Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults”, 2005.⁴⁰, összefoglaló nem tartalmaz a Vesicare[®] kezelés magyarországi komparátorairól több releváns fejezetet, összehasonlítást.

5.3.3 A Cochrane Collaboration összefoglalója, anticholinergikumok vs. placebo

A Cochrane Collaboration 2006-ban adta ki másik áttekintő tanulmányát, melyben az elsődleges cél az anticholinerg szerek placebohoz viszonyított hatásosságának megállapítása volt az OAB szindrómás betegek kezelése során.⁶² Az összefoglalásban a betegek érzékelését (pl.: gyógyulás, javulás érzékelése) és a tünetek számszerű értékelését (pl.: vizeletfolyás epizódok, stb.) kívánták bemutatni az egyes terápiák mellett. A tanulmány szerzői az irodalomkeresést 2005. június 14-én zárták le, az RCT-k azonosításához a Cochrane Incontinence Group specializált regiszterét használták. 42 paralel és 19 „cross-over” vizsgálatot találtak, melyek azonban igen eltérő végpontokat, módszereket használtak és az eredmények publikálása is sok esetben korlátozta az átfogó, teljes-körű meta-analízist. A vizsgálatok többségében alkalmazott vizelet-ürítési napló eredményei alapján a szerzők meta-analízist készítettek a 24 óra alatti inkontinens epizódok valamint a vizeletürítések számának változásáról. Ezen végpontok mellett különféle urodinamikai paraméterek és a

mellékhatások gyűjtése és publikálása volt leggyakrabban látható az egyes RCT-kben. A betegek életminőségéről hét vizsgálatból vannak eredmények, azonban ezek összehasonlíthatósága is problémás, mivel több különböző kérdőívet használtak az adatgyűjtés során (King's Health Questionnaire, Incontinence Impact Questionnaire, Giessen Complaint Survey, Basle Subjective Wellbeing Study és Contilife).

Az elemzők a paralel vizsgálatok közt 14 tolterodine, 8 oxybutynin és 3 solifenacin RCT-t találtak, melyek placebóval hasonlították össze az aktív kezelést, emellett hét RCT-ben különböző anticholinerg terápiákat viszonyítottak egymáshoz. A „cross-over” megfigyelések közül tizenegyben oxybutynint és kettőben darifenacint is vizsgáltak.

A betegek érzékelése a tünetek javulásáról nyolc vizsgálatban szerepelt, ezek alapján az aktív terápiával valószínűbb a betegek állapotának javulása, a gyógyulás, mint placebóval (RR: 1,39, 95% CI: 1,28 - 1,51). A vizeletfolyási epizódok száma és annak változása alapján készült elemzés szerint a napi inkontinens epizódok száma átlagosan 3-5-tel csökken hetente (WMD: -0,51, 95% CI: -0,66 - -0,37), 10 RCT eredményei alapján. A napi vizeletürítések számának csökkenéséről 12 vizsgálat közölt adatokat, mely szerint a heti csökkenés 4-6 epizód a placebo terápiához képest (WMD: -0,68, 95% CI: -0,84 - 0,52). A betegek életminősége elemzése hét vizsgálatban szerepelt, eltérő kérdőívekkel gyűjtve az adatokat. Ebből három esetben a KHQ-t használták, amiből meta-analízist készítve az általános egészségi állapotot és pár egyéb területet szignifikánsan jobbnak érzékelték a gyógyszeres terápiával kezelt betegek, mint a placebót kapott betegek.

Húsz paralel vizsgálat közölt mellékhatás adatokat, melyek alapján az aktív kezeléssel nincs szignifikáns eltérés a kezelés felfüggesztésében a mellékhatások előfordulása miatt a placebohoz képest, bár a vizsgálatok összehasonlítása jelentős heterogenitást mutat. A szájszárazság előfordulását 27 vizsgálatban közölték, mely alapján az aktív kezeléssel a tünet előfordulása háromszoros a placebohoz viszonyítva (RR: 3,0, 95% CI: .2,70 – 3,34). A tolterodine kezeléssel a RR: 3,37 (95% CI: .2,90 – 3,90) 14 RCT alapján, az oxybutyninnel a RR: 3,23 (95% CI: .2,48 – 4,20) hét RCT alapján, míg a solifenacin kezeléssel a RR: 3,62 (95% CI: .2,29 – 5,74) három RCT alapján a placebohoz képest.

A szerzők következtetése szerint a vizsgált anticholinerg terápiák növekményi haszna mintegy 15% a gyógyult, javult betegek számát illetően (NNT: 7) és átlagosan heti négyvel

csökkent az inkontinens epizódok és öttel vizeletürítések száma a placebo kezeléshez viszonyítva.

5.3.4 Eredmények a Cochrane összefoglalás utáni vizsgálatokból

A Cochrane összefoglaló keresés lezárása után nyolc RCT-t publikáltak (a solifenacin RCT-k itt nem szerepelnek), amelyek az anticholinergikumokat vizsgálták OAB-ben. Ezek közül 7 vizsgálatban szerepelt valamely támogatott anticholinergikum (darifenacin, oxybutynin, solifenacin) (16. Táblázat). A fenti vizsgálatok közül 5 RCT különböző okokból nem felelt meg a meta-analízis beválogatási feltételeinek:

- nem megfelelő végpont: Abrams 2006 (oxybutynin vs. propiverine)⁴, Chapple 2005 (darifenacin vs. oxybutynin)¹⁷
- nincs placebo kontroll: Stöhrer 2007 (oxybutynin vs. propiverine)⁸⁰, Jünemann 2005 (tolterodine vs. propiverine)⁴⁸
- rövid követési idő: Zinner 2005 (darifenacin vs. oxybutynin)⁹²

A fennmaradó 3 vizsgálat került bevonásra a meta-analízisbe: Hill 2006 (darifenacin vs. placebo)⁴¹, Zinner 2006 (darifenacin vs. placebo)⁹³ Chapple 2007 (darifenacin vs. placebo)¹³

A fenti vizsgálatoknak a leírása a mellékletekben található (10.9 Melléklet)

16. Táblázat Oxybutynin IR és darifenacin RCT-k; 2005 júniusa után publikált vizsgálatok

Vizsgálat	Kezelések	Követési idő	Elsődleges végpont	Vizsgálat felépítése
Abrams 2006	Oxybutynin 1x15mg, n=41 Propiverine 1x 20mg, n=38 Propiverine 3x 15mg, n=42 Placebo, n=24	4 hét	Ambuláns urodinamiás paraméterek	Keresztezett (2x két hét)
Stöhrer 2007	Oxybutynin 3x5mg, n=45 Propiverine 3x 15mg, n=46	3 hét	Urodinamiás paraméterek	Paralell
Zinner 2005	Oxybutynin 3x5mg Darifenacin 1x15mg Darifenacin 1x30mg Placebo n=76	12 hét	Inkontinens epizódok, vizeletürítési gyakoriság, sürgősségi események és azok súlyossága	Keresztezett (4x két hét)
Chapple 2005	Oxybutynin 3x2,5mg vagy darifenacin 3x2,5mg, n=16 Oxybutynin 3x5mg vagy darifenacin 1x15mg, n=24 Oxybutynin 3x5mg vagy darifenacin 1x30mg, n=25	2 hét	Nyáltermelés üteme, éles-látás, szívfrekvencia, detrusor nyomás	Keresztezett (2x egy hét)
Chapple 2007	Darifenacin 1x7,5mg (emelhető 15mg-ra), n=266 Placebo, n=133	12 hét	Napi sürgősségi inkontinens epizódok	Paralell
Hill 2006	Darifenacin 1x7,5mg, n=108 Darifenacin 1x15mg, n=107 Darifenacin 1x30mg, n=115 Placebo, n=109	12 hét	Napi inkontinens epizódok	Paralell
Zinner 2006	Darifenacin 1x15mg, n=216 Placebo, n=229	12 hét	Vizelések közötti időintervallum növekedés*	Paralell

* „warning time” csökkenés

5.4 Meta-analízis

Elemzésünk fő célkitűzésének megfelelően, a meta-analízisben csak a támogatással rendelkező készítményeket (darifenacin, oxybutynin IR, solifenacin) vizsgáljuk. A beválogatási feltételeknek 5 darifenacin^{13, 35, 41, 78, 93}, 2 oxybutynin IR^{25, 42} és 4 solifenacin^{11, 15, 16, 90} RCT felelt meg.

5.4.1 Hatásosság

A hatásossági végpontok közül az egy hétre eső inkontinens események számának változását, a vizeletürítések számának napi változását és a késztetéses (sürgősségi, vagy más néven „urgency) események napi számának változását hasonlítottuk össze a meta-analízisben. A meta-analízis eredményét táblázatban foglaltuk össze (17. Táblázat). A vizsgálatonként részletes eredmények a mellékletben találhatóak (10.10 Melléklet).

17. Táblázat A hatásossági végpontok meta-analízisének eredménye

Gyógyszer	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Inkontinens események számának változása / hét, átlag (95% KI)				
Solifenacin 5mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	1 995	SÁK (állandó)	-4,60 (-5,80--3,41)
Solifenacin 10 mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	1 980	SÁK (állandó)	-4,49 (-5,71--3,28)
Darifenacin 7,5 mg	2 ^{35, 41}	610	SÁK (állandó)	-1,69*
Darifenacin 15 mg	3 ^{35, 41, 93}	934	SÁK (állandó)	-3,20*
Darifenacin 7,5-15 mg	2 ^{13, 78}	794	SÁK (állandó)	-1,59*
Oxybutynin 10-15 mg	3 ^{25, 42}	443	SÁK (állandó)	-7,29 (-10,02--4,55)
Vizeletürítések számának változása / 24 óra				
Solifenacin 5mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	1 995	SÁK (állandó)	-0,95 (1,17--0,73)
Solifenacin 10 mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	1 980	SÁK (állandó)	-1,28 (-1,51--1,04)
Darifenacin 7,5 mg	2 ^{35, 41}	610	SÁK (állandó)	-0,73*
Darifenacin 15 mg	3 ^{35, 41, 93}	934	SÁK (állandó)	-0,64*
Darifenacin 7,5-15 mg	2 ^{13, 78}	794	SÁK (állandó)	-0,85*
Oxybutynin 10-15 mg	3 ^{25, 42}	443	SÁK (állandó)	-0,98 (-1,57--0,39)
Készletes események számának változása / 24 óra				
Solifenacin 5mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	1 995	SÁK (állandó)	-1,11 (-1,38--0,84)
Solifenacin 10 mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	1 980	SÁK (állandó)	-1,34 (-1,61--1,06)
Darifenacin 7,5 mg	2 ^{35, 41}	610	SÁK (állandó)	-0,92*
Darifenacin 15 mg	3 ^{35, 41, 93}	934	SÁK (állandó)	-0,73*
Darifenacin 7,5-15 mg	2 ^{13, 78}	794	SÁK (állandó)	-0,64*
Oxybutynin 10-15 mg	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.

* A medián változása; n.k.: nem közölték

5.4.2 Biztonság és tolerabilitás

A mellékhatás végpontok közül a szájszárazság gyakoriságát vizsgáltuk. A tolerabilitási végpontok közül pedig az összes visszavonást és a mellékhatás miatti visszavonást elemeztük. A meta-analízis eredményét táblázatban foglaltuk össze (18. Táblázat). A vizsgálatonként részletes eredmények a mellékletben találhatóak (10.10 Melléklet).

18. Táblázat A mellékhatás és tolerabilitási végpontok meta-analízisének eredménye

Gyógyszer	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Összes visszavonás				
Solifenacin 5 és 10 mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	2 980	RR (állandó)	0,83 (0,65-1,04)
Darifenacin 7,5-15 mg	5 ^{13, 35, 41, 78, 93}	2 065	RR (állandó)	0,91 (0,69-1,19)
Oxybutynin 10 mg	2 ^{25, 42}	534	RR (állandó)	1,64 (1,12-2,41)
Mellékhatás miatti visszavonás				
Solifenacin 5 és 10 mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	2 980	RR (állandó)	1,37 (0,92-2,04)
Darifenacin 7,5-15 mg	5 ^{13, 35, 41, 78, 93}	2 065	RR (állandó)	1,37 (0,88-2,11)
Oxybutynin 10-15 mg	2 ^{25, 42}	534	RR (állandó)	2,17 (1,27-3,69)
Szájszárazság				
Solifenacin 5 és 10 mg	4 ^{11, 15, 16, 90}	2 980	RR (véletlen)	4,60 (3,40-6,23)
Darifenacin 7,5-15 mg	4 ^{13, 41, 78, 93}	1 557	RR (véletlen)	4,28 (3,05-6,02)
Oxybutynin 10 mg	2 ^{25, 42}	660	RR (véletlen)	5,32 (3,35-8,46)

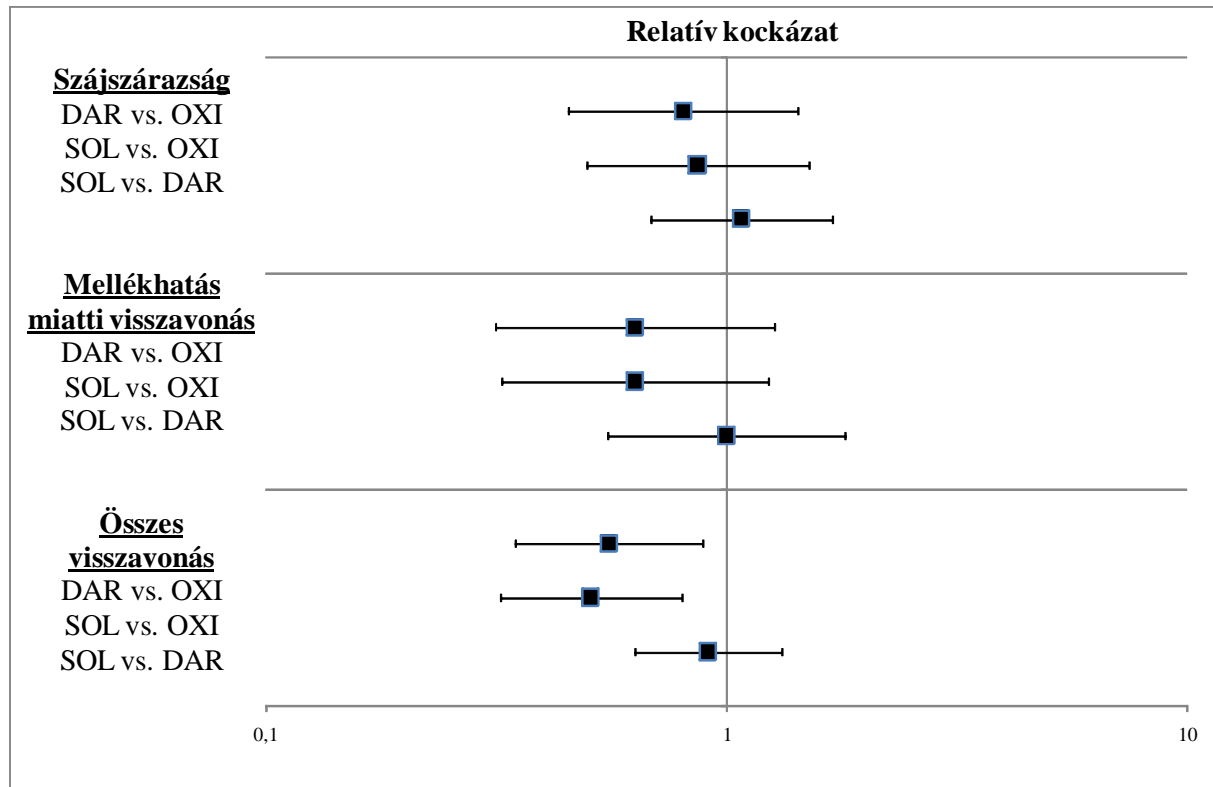
5.4.3 Indirekt összehasonlítás

A vizsgált hatóanyagokat – darifenacin, oxybutynin IR és solifenacin – közvetlenül összehasonlító olyan RCT-t, amely megfelel a meta-analízis beválogatási feltételeinek, jelenleg nem ismerünk. A solifenacin vizsgálatokban a placebo mellett szerepel aktív kontroll (propiverin és tolterodin), azonban ezek jelenleg nem tartoznak a támogatotti körbe Magyarországon. A darifenacin két vizsgálatban^{17, 92} összehasonlításra kerül oxybutyninnal, azonban mindkét vizsgálatban 2 hét vagy rövidebb volt a követési idő.

Az indirekt összehasonlítást a tolerálhatósági és mellékhatás végpontok esetében végeztük el. Az eredményeket ábrán mutatjuk be (3. ábra). Az összes visszavonás tekintve, a darifenacin és a solifenacin kezelést a betegek jobban tolerálták, mint az oxybutynin kezelést, a különbség szignifikáns volt ($p=0,02$ és $p=0,005$). A nem-kívánt események miatti visszavonás is kedvezőbb volt darifenacin és solifenacin kezelést kapó betegek között, mint azoknál, akik oxybutynint kaptak, azonban a különbség nem volt szignifikáns. A darifenacin és a solifenacin kezelést hasonlóan tolerálták a betegek. Szájszárazság ritkábban fordult elő

solifenacin és darifenacin kezelésnél, mint oxybutyninnél, de a különbség nem volt szignifikáns.

3. ábra A darifenacin, az oxybutynin és a solifenacin kezelések tolerabilitásának indirekt összehasonlítása



Az összehasonlítások esetében mindig az első helyen lévő anticholinergikum szerepel a számlálóban. Ez azt jelenti, hogy az 1- nál **kisebb** értékek az első helyen szereplő hatóanyag kedvezőbb hatását jelentik. A vízszintes vonalak jelölik a 95%-os konfidencia intervallumot, a négyzetek jelölik a relatív kockázat értékét.

SOL – solifenacin

OXI – oxybutynin

DAR –darifenacin

5.4.4 Megbeszélés

A klinikai hatásosság értékelésekor először áttekintettük a solifenacin kezelést értékelő vizsgálatokat. 5 jó minőségű RCT-t azonosítottunk az irodalomkeresés során. A vizsgálatok eredményei alapján a solifenacin javítja a hiperaktív hólyagszindrómában a betegek állapotát. Csökkenti az inkontinens események, a késztetéses epizódok számát és a vizeletürítés gyakoriságát. A betegek életminőségét is javítja. A kezelést a betegek nagy többsége jól tolerálta, mellékhatások miatt a kezelést a betegek 3-6%-ánál kellett felfüggeszteni.

Ezután áttekintettük a többi anticholinergikum kezelést értékelő vizsgálatokat. Két Cochrane áttekintő közlemény is foglalkozik az OAB gyógyszeres terápiájával. Az anticholinergikumokat placeboval összehasonlító tanulmány⁶² fő megállapítása, hogy 7 OAB-s beteget kell anticholinergikummal kezelni 12 héten keresztül ahhoz, hogy 1 beteg meggyógyuljon. Anticholinergikum kezelés mellett, a placebo kezeléssel szemben hetente néggyel kevesebb a vizeletvesztések, illetve öttel a vizeletürítések száma, mint a placebo kezeléssel. Az anticholinergikumokat összehasonlító tanulmány⁴⁰ szerint a tolterodin és az oxybutynin hatásossága megegyezik, de a tolterodin kezelést jobban tolerálják a betegek. Más anticholinergikum direkt összehasonlítására nem volt elegendő adat.

Következő lépésben a Magyarországon forgalmazott és a támogatási körbe tartozó anticholinergikumokat meta-analízisben hasonlítottuk össze. A darifenacin, oxybutynin IR és solifenacin kezeléseket hasonlítottuk össze. A tolterodin jelenleg nincs a támogatási körben, az oxybutynin ER pedig nincs forgalomban, ezért ezeket a készítményeket nem vizsgáltuk.

Elvégeztük a 3 hatóanyag vizsgálatainak meta-analízisét, 12 vizsgálat alapján. A 3 anticholinergikumot a betegek eltérő módon tolerálták. Az oxybutynin IR kezelésnél placebohoz hasonlítva az összes felfüggesztés és a mellékhatás miatti felfüggesztés szignifikánsan magasabb volt. A relatív kockázata közel 2-szer nagyobb volt, mint darifenacinnál és solifenacinnál. Az indirekt összehasonlítás szignifikáns különbséget mutatott az összes visszavonás esetében. Korábbi meta-analízisben is hasonló tolerabilitásról számolnak be.¹²

Az anticholinergikumoknál leggyakrabban jelentkező mellékhatás a szájszárazság. Mindhárom vizsgált gyógyszernél szignifikánsan gyakrabban fordult elő, leggyakrabban oxybutyninnál.

6 A hiperaktív hólyagszindróma farmakoökonomiai irodalmának áttekintése (Gulácsi László)

A inkontinencia és az OAB költség-számítás, betegségteher és egészség-gazdaságtan nemzetközi szakirodalma igen gazdag, azonban a legtöbb tanulmány módszertani problémáktól sem mentes. A terápiák, amelyek közül jelenleg az antimuscarin terápiákat vizsgáljuk, költség-hatékonyságát elemző tanulmányok száma viszonylag limitált. A szerény mennyiségben rendelkezésre álló vizsgálatoknak is csak egy kis része használható hazánkban, mivel a tanulmányok nagy része olyan készítményeket vizsgál, amelyek hazánkban nem kaphatók illetve társadalombiztosítási támogatásban nem részesülnek.

6.1 Módszer

Az egészség-gazdaságtani, költség-hatékonysági, szakirodalom keresése során támaszkodtunk Ko és mtsai. (2006) különböző antimuscarin gyógyszerek költség-hatékonyságával foglalkozó tanulmányára⁵⁰. A szerzők szisztematikus folyóirat keresést végeztek, amely során valamennyi releváns szakirodalmat azonosítottak és felhasználták 1990-2006 között. Jelen HTA Jelentés szerzői Medline keresés során Ko és mtsai. (2006) keresésének lezárulása utáni publikációkat igyekeztünk azonosítani – a Ko és mtsai (2006) és a jelen tanulmány írása között más releváns tanulmány nem jelent meg.

6.2 Eredmények

A nemzetközi szakirodalom azt mutatja, hogy az OAB és az inkontinencia jelentős számú embert érintő betegség, amelynek betegségterhe és így költségvonzata is szignifikáns.

- Inkontinencia

Wilson és mtsai. (2001)⁸⁸ Medicare betegek biztosítási adatainak elemzése eredményeképpen kimutatták, hogy az inkontinencia költsége (szövődményeket is beleszámítva) hasonló nagyságrendű mint más krónikus megbetegedések költsége. Az inkontinencia direkt költsége

1995-ös dolláron számítva, országos szinten 16,3 md dollárnak adódott, amely jól mutatja az inkontinencia népegészségügyi jelentőségét.

- OAB

- Költségszámítás

Zhou és mtsai (2001)⁹¹ 2385 OAB beteg költségstruktúráját és költségeit vizsgálta és hasonlította össze 146 312 nem-OAB betegével, biztosítási (Blue Cross és Blue Shield, Egyesült Államok) adatai alapján – a biztosító szemszögéből. A vizsgálat célja az volt hogy feltárják, hogy a biztosító mekkora finanszírozási többlet rizikóval néz szembe az OAB betegek esetén. Az összehasonlítás során 33 diagnózis (Parkinson betegség, stroke, csípő protézis műtét, diabetes, rosszindulatú daganatok, asztma, depresszió) esetén vizsgálták a kórházi költségeket. Eredményeik azt mutatták, hogy 1995-ös dollárban számolva az OAB betegek átlagos kórházi kezelésének a költsége 5018, míg a nem-OAB betegek átlagos kórházi kezelésének a költsége 1767 US dollár volt. Az eltérést legnagyobb résben az OAB betegek szignifikánsan hosszabb ápolási ideje okozta. A járóbeteg költségek szintén hasonló arányú eltérést mutattak.

Wagner és mtsai. (2002)⁸⁷ azt vizsgálták, hogy az OAB betegek mennyivel több egészségügyi szolgáltatást vesznek igénybe mint a nem-OAB betegek. A NOBLE vizsgálat 5024 betege adatainak vizsgálata során igazolta, hogy az OAB betegek 20%-al gyakrabban keresik fel orvosukat, és 131%-al gyakrabban van urológiai fertőzésük (urinary tract infection –UTI). 2000-es dolláron számolva az UTI megnövekedett száma további 137 md dollárral növelte az OAB költségét.

Hu és mtsai.(2003) a NOBLE program⁴³ keretében felmérték az OAB teljes direkt költségét az Egyesült Államokban, amely 2000-es US dollárban számolva 12 md dollárnak adódott alátámasztva az OAB népegészségügyi jelentőségét.

Darkow és mtsai. (2005)²³ egy nagy Egyesült Államokbeli biztosító adatai alapján, kontroll csoport alkalmazásával vizsgálták az OAB kísérőbetegségeit. Azt tapasztalták, hogy az: 1) elesés és törés 25,3% vs. 16,3%; 2) depresszió 10,5% vs. 4,9%; 3) a UTI 25,0% vs. 8,4%; 4)

bőrfertőzés 3,9% vs. 2,3%; 5) vulvovaginitis 4,7 vs. 1,8% gyakoriságú volt az OAB és a nem-OAB betegek körében. A teljes kísérőbetegségek aránya 52,1% vs. 27,9% volt. Valamennyi eredmény szignifikáns ($p < 0,0001$)

OAB terápia egészség-gazdaságtana

Ko és mtsai. (2006) különböző antimuscarin gyógyszerek költség-hatékonyságát hasonlították össze döntés elemzési modelljük segítségével. Szisztematikus folyóirat keresést végeztek, amely során valamennyi releváns szakirodalmat azonosítottak és felhasználtak 1990-2006 között. Ezen a területen ez a legátfogóbb legvalidabb áttekintés HTA jelentésünk írása idején (2008. június). Egészség-gazdaságtani modelljünkben 8 gyógyszert vettek figyelembe ezek közül az IR oxybutynin, darifenacin és solifenacin fontos számunkra mivel a többi vizsgált gyógyszer hazánkban nem kapható, illetve a készítmény a Ko és mtsai. által vizsgált formában (ER) nem kapható hazánkban^{xx}, illetve nem részesül társadalombiztosítási támogatásban (IR tolteridon). Az antimuscarin terápiák összehasonlítása során a solifenacin bizonyult a leg költség-hatékonyabbnak.⁵⁰

O'Brien és mtsai (2001) az oxybutynin és a tolterodin terápia költség-hatékonyságát hasonlították össze, mivel a tolterodin társadalombiztosítási támogatásban nem részesül, a tanulmány számunka nem releváns.⁶⁴ Noe és mtsai. (2002) a controlled release oxybutynin és az extended release tolterodin terápiát hasonlították össze, a készítmények hazánkban nem hozzáférhetőek ezért a tanulmány számunka nem releváns.⁶³

Getsios és mtsai (2004) az oxybutynin (extended release) és a tolterodine (immediate release), készítmények költség-hatékonyságát hasonlították össze, hazánkban a készítmények nem kaphatók, illetve nem részesülnek társadalombiztosítási támogatásban ezért a tanulmány számunka nem releváns.³¹ Ugyanez mondható el Getsios és mtsai (2004) és Guest és mtsai (2004) valamint Perfetto (2005) és Varadharajan (2005) tanulmányáról.^{30, 34, 74, 86} Getsios és mtsai (2005) az oxybutynin és a tolterodin költség-hatékonyságát vizsgáló publikált tanulmányokat gyűjtötték össze és elemezték.³² A különböző költséghatékonysági vizsgálatok

^{xx} Hazánkban az oxybutynin és tolteridon gyógyszereknek az ER formulája nem áll rendelkezésre, nálunk csak IR forma kapható, aminek a klinikai hatásossága kedvezőtlenebb.

eredményei jelentősen eltértek egymástól. Mivel hazánkban a tolterodin nem részesül társadalombiztosítási támogatásban a tanulmány számunkra nem releváns.

6.3 Következtetések

Az OAB és terápiájának egészség-gazdaságtani rendelkezésre álló szakirodalma alapján elmondható, hogy a solifenacin költség-hatékonyabbnak bizonyult mint más antimuszkarin terápiák (oxybutynin, tolterodine, derifrenacin), mind az IR mind az ER formulák esetén. Ko és mtsai (2006) az OAB megbetegedés miatti szövődményeket illetve azok költségeit is figyelembe vették, ebben az esetben a solifenacin terápia költsége is alacsonyabbnak bizonyult más terápiáknál, beleértve az oxybutynin terápiát is.⁵⁰

7 Anticholinergikumok költség-hatékonyságának modellezése hiperaktív hólyagszindrómában (Brodszky Valentin, Ecseki Adrienn)

7.1 Módszer

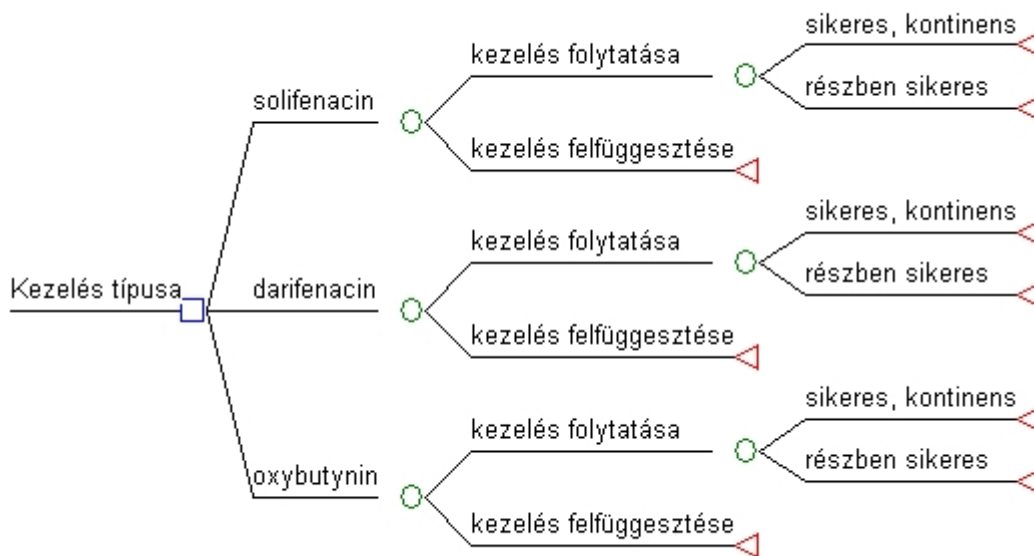
7.1.1 A modell struktúrája

A hiperaktív hólyag betegség kezelésére többféle anticholinerg gyógyszeres terápia áll rendelkezésre, melyek azáltal, hogy a betegség tüneteit enyhítik (inkontinencia, gyakori vizelés, sürgető vizelési inger), életminőség növekedést eredményeznek. Jelenleg a következő hatóanyagok vannak forgalomban: oxybutynin IR, oxybutynin ER, tolterodin IR, tolterodin ER, darifenacin valamint solifenacin. Hazánkban a hiperaktív hólyag megbetegedés kezelésére a következő gyógyszerek érhetőek el: Vesicare[®] (solifenacine), a Detrusitol[®] (tolterodine IR), Ditropan[®] – Uroxal[®] (oxybutynin IR) és Emselex[®] (darifenacin).

Elemzésünk célja a Magyarországon forgalomban lévő, továbbá társadalombiztosítási támogatással rendelkező különböző kezelési stratégiák eredményességének és költségeinek összehasonlítása. A tolterodint tartalmazó Detrusitol[®] szabadáras, így elemzésünk ezen hatóanyag vizsgálatára nem terjedt ki.

A költséghatékonysági analízist döntési fa modell segítségével végeztük el, mely építéséhez TreeAge Pro szoftvert (TreeAge Software, Inc, Williamstown, Mass) használtuk. Az általunk épített döntési fa a Ko és munkatársai által épített döntési fa modell adaptálása ().⁵⁰

4. ábra A költség-hatékonysági döntési-fa felépítése



A modell segítségével a solifenacin, a darifenacin valamint az oxybutynin IR terápiaik költségeinek, valamint klinikai hatásosságának összehasonlítását végeztük el.

A modell kimenetelei az egyes hatóanyagok esetén azonosak. A terápia a betegeknél fellépő reakciók alapján kerülhet felfüggesztésre vagy folytatható, illetve abban az esetben, ha folytatják, lehet sikeres, valamint részben sikeres.

Sikeresnek tekinthető a terápia, ha a kezelés végére a beteg kontinenssé válik, vagy minimum 7 napig nincsenek inkontinencia tünetei, részben sikeresnek tekinthető, ha a beteg panaszai, tünetei enyhülnek, az inkontinens események száma csökken, azonban továbbra is fennáll az inkontinencia.

Számításainkhoz felhasználtuk a rendelkezésre álló randomizált kontrollált vizsgálatokat. Az időtávot 3 hónapnak választottuk, mely megegyezik a randomizált kontrollált vizsgálatok követési idejével. Erre az időtávra vonatkozóan tehát jó minőségű tudományos bizonyítékokkal rendelkezünk. Az RCT vizsgálatok egyértelműen azt mutatják, hogy ez alatt az idő alatt a gyógyszer kifejti maximális terápiás hatását, arra pedig nem tettünk kikötést, hogy a szer hatása a terápia felfüggesztése után is fennmarad.

7.1.2 Elemzés típusa

Költséghatékonysági elemzés segítségével kalkuláltuk az egyes gyógyszeres terápiák során három hónap alatt felmerülő költségeket, valamint a terápiák klinikai hatékonyságát.

Az elemzés elsődlegesen a finanszírozó szemszögéből készült, igazodva az irányelv 2.2 pontjához ²⁷, miszerint, ha az elemzés célja a vizsgálat, kezelés közpénzekből való finanszírozásának befolyásolása, akkor az elemzést alapesetben a finanszírozó nézőpontjából kell elkészíteni.

A kezelésekkel nyerhető hasznosságokat, valamint a betegség következtében felmerülő költségeket (kivéve a gyógyszerköltség) a betegek kezelésre adott válaszreakciója alapján (felfüggeszt, sikeres, részben sikeres) különböztettük meg, gyógyszertípusonként nem tettünk különbséget.

1) Költséghatékonysági összehasonlítás

Meghatározásra került a solifenacin egy kontinens betegre jutó plusz költsége a darifenacinhoz valamint az oxybutyninhez viszonyítva. A számításokat a következő képlet alapján végeztük el:

$$\frac{\sum \text{Költség}_{A \text{ terápia}} - \sum \text{Költség}_{B \text{ terápia}}}{\sum \text{Kontinensek aránya}_{A \text{ terápia}} - \sum \text{Kontinensek aránya}_{B \text{ terápia}}}$$

2) Költség-hasznossági összehasonlítás

Meghatározásra került az inkrementális költséghatékonysági ráta (ICER), melyet a következő képlet alapján számoltunk:

$$\frac{\sum \text{Költség}_{A \text{ terápia}} - \sum \text{Költség}_{B \text{ terápia}}}{\sum \text{QALY}_{A \text{ terápia}} - \sum \text{QALY}_{B \text{ terápia}}}$$

7.1.3 A döntési fa ágaihoz tartozó valószínűségek

A modellben alkalmazott különböző gyógyszeres terápiákhoz kapcsolódó valószínűségek randomizált kontrollált vizsgálatokból származnak (5. Fejezet). Az eredményeket táblázatban foglaltuk össze. (19. Táblázat)

A táblázat első két oszlopa mutatja a különböző gyógyszeres terápiák felfüggesztésének, illetve folytatásának valószínűségét. Azoknál, akiknél folytatják a terápiát, a következő két oszlop mutatja, hogy mekkora annak a valószínűsége, hogy a terápia sikeres lesz, azaz a betegek a kezelés végére kontinenssé válnak, valamint mekkora valószínűséggel maradnak inkontinensek annak ellenére, hogy állapotuk javul.

19. Táblázat A döntési fa modellben az egyes ágakhoz tartozó valószínűségek

Hatóanyag	Terápia felfüggesztése	Terápia folytatása	Terápia folytatása	
			Sikeres	Részben sikeres
Oxybutynin ²⁵	25,80%	74,20%	22,00%	78,00%
Solifenacin ¹¹ , ¹⁹	8,60%	91,40%	54,39%	45,61%
Darifenacin ¹⁴	9,10%	90,90%	21,49%	78,51%

7.1.4 A modellben használt költségek

A modellben a következő költségeket vettük figyelembe: 1) az anticholinergikumok gyógyszerköltsége, 2) szakorvosi vizitek költsége, 3) inkontinencia betétek költsége, 4) kísérő betegségek költségei.

A betegeket a kezelésre adott válaszreakcióik valamint klinikai állapotuk súlyossága alapján három csoportba soroltuk. Megkülönböztettük az alacsony, a közepes, illetve a magas kockázatú betegeket. Azon betegeket tekintettük magas kockázatúnak, akiknél a kezelést fel kellett függeszteni. Közepes kockázatúak, akik a kezelés végére inkontinensek maradnak, de az inkontinens eseményeik számában javulás következik be. Alacsony kockázatúak pedig azok, akik a kezelés hatására teljesen kontinenssé válnak, vagy legalább 7 napig nem jelentkeznek az inkontinencia tünetei.

7.1.4.1 Gyógyszerköltségek

A különböző kezelési stratégiákban használt gyógyszerek árait a jelenleg érvényes árlista ⁶⁹ alapján számoltuk ki. A kezelést a finanszírozó nézőpontjából vizsgáltuk, ezért a költségek meghatározásakor a teljes árral (fogyasztói ár) számoltunk az irányelv 5.5 pontjának megfelelően. ²⁷ Az adagolást az alkalmazási előírások alapján használtuk. A gyógyszerárakat a 20. Táblázatban foglaltuk össze.

20. Táblázat Gyógyszerköltségek átlagáron számolva

Hatóanyag	Kiszerezés	Fogyasztói ár	Napi felhasználás	Napi költség
Solifenacin 5 mg	30x	9 873 Ft	5 mg	329 Ft
Solifenacin 10 mg	30x	12 731 Ft	10 mg	424 Ft
Oxybutynin 5 mg	30x	770 Ft	15 mg	77 Ft
Darifenacin 7,5 mg	28x	9 123 Ft	7,5 mg	326 Ft
Darifenacin 15 mg	28x	9 994 Ft	15 mg	357 Ft

Azon betegek esetében, akiknél mellékhatás következtében a terápia felfüggesztésre került, 1 hónapos, azoknál pedig, akiknél a terápiát folytatták 3 hónapos gyógyszerköltséggel kalkuláltunk.

Az oxybutynin esetében 15 mg-os napi dózissal számoltunk, a solifenacin és a darifenacin esetében pedig feltételeztük, hogy a betegek között az 5 mg, és 10 mg dózisú solifenacin, illetve a 7,5 mg és a 15 mg dózisú darifenacin megoszlása megegyezik a 2008 február-április gyógyszerforgalmi adatok alapján számolt aránnyal⁷⁰. A forgalmi adatokat táblázatban foglaltuk össze (21. Táblázat). A táblázat utolsó sorában látható, hogy a Vesicare 5 mg-os és 10 mg-os változatának megoszlása 60%-40%, az Emselex esetében pedig a 7,5 mg-os és 15 mg-os tableta forgalmi megoszlása 42%-58%.

21. Táblázat Gyógyszerforgalmi adatok, 2008

Hónapok	Vesicare 5 mg Solifenacin	Vesicare 10 mg Solifenacin	Elmsenex 7,5 mg Darifenacin	Elmsenex 15 mg Darifenacin
Február	453	302	70	96
Március	403	269	82	111
Április	509	326	84	124
Összesen	1365	897	236	331
Arány	60%	40%	42%	58%

Ezen számítási mód alapján a solifenacin esetében 367 Ft-os, a darifenacin esetében 343,5 Ft-os az oxybutynin esetében pedig 77 Ft-os napi költséggel számoltunk.

7.1.4.2 Orvos-beteg találkozások költségei

A betegség következtében történő urológiai vizitek számát az alacsony és a közepes kockázatú betegek esetében 2-nek feltételeztük, (egy a terápia kezdetekor, egy pedig a 3. hónap végén) a magas kockázatú betegek esetében pedig 3 urológiai vizit költséggel számoltunk.

Az urológiai vizitek költségeit a járóbeteg pontok alapján kalkuláltuk. Egy járóbeteg pont értéke 1,46 Ft, az egyes tevékenységekhez tartozó pontértéket az érvényes törzslistából származnak.⁷¹ Az urológiai vizsgálatok során felmerült költségeket táblázatban foglaltuk össze. (22. Táblázat)

22. Táblázat Urológiai vizsgálat költsége

Urológiai vizsgálat		
Beavatkozások	Német pont	Finanszírozás
Urológiai vizsgálat	750	1 095,00 Ft
Vizeletvizsgálat üledék nélkül	50	73,00 Ft
Mikrobiológiai mintavétel	249	363,54 Ft
Húgyhólyag UH vizsgálata	334	487,64 Ft
Összköltség		2 019,18 Ft

7.1.4.3 Inkontinencia betétek költsége

A felmerülő vizelettartási gondok következtében egészségügyi betét használata válik szükségessé, melyek a vizeletvesztés mértékétől függően különbözőek lehetnek. A különböző betétek TB támogatás alapjául elfogadott nettó ára közel azonos, 32 Ft a 251-350 ml kapacitású betétek, és 39 Ft a 351-900 ml kapacitású betétek esetében.⁶⁸ Feltételeztük, hogy a betegek fele a kisebb, a betegek másik fele pedig a nagyobb kapacitású betétet használja, így 35,5 Ft-os betétköltséggel számoltunk. A 251-350 ml kapacitású betétek esetén napi 4 db, a 351-900 ml kapacitású betétek esetén pedig napi 3 db a társadalombiztosítás által maximálisan finanszírozott. Konzervatív megközelítést alkalmazva a modellben a napi maximális betétszámot 3-nak tekintettük.

A felhasznált betétek száma a 3 különböző súlyosságú betegcsoport között változott. A magas kockázatú betegek esetében 3, a közepes kockázatú betegek esetében 2, a kontinenssé váló betegek esetében pedig nem számoltunk betéthasználattal, hiszen Magyarországon a támogatással történő rendelés feltétele minimum napi 250 ml összes vizeletvesztés, mely ezen betegek esetében nem teljesül.

7.1.4.4 Kísérő betegségek előfordulása és költségei

A hiperaktív hólyag megbetegedésben szenvedő betegek esetében fellépő kísérő betegségekkel kapcsolatban Wagner és munkatársai végeztek felmérést.⁸⁷ A betegek esetében a húgyuti fertőzések, valamint a törések előfordulása magasabb a normál populációra jellemzőnél.

Modellünk különböző súlyosságú beteg-csoportjai esetében a vizsgált év alatt fellépő kísérő betegségek arányát különbözőnek feltételeztük, hiszen pl.: azon betegek állapotában, akiknél a terápia felfüggesztésre kerül, javulást nem tételezünk fel, így esetükben a kísérő betegségek gyakoriságát nagyobbak feltételeztük, mint az alacsony rizikójú csoportban, akiknél sikeres a terápia. A becsült húgyuti fertőzések valamint törések arányát az **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.** mutatja.

23. Táblázat Kísérő betegségek előfordulása

Kísérő betegség	Rizikó csoport		
	Alacsony	Közepes	Magas
Húgyuti fertőzés (%)	3,9	7,6	11,4
Törés (%)	0,675	0,963	1,25

Húgyuti fertőzés költsége

Húgyuti infekció esetén a következő költségekkel kalkuláltunk:

1) Húgyhólyag UH vizsgálat nélküli urológiai vizitköltség (22. Táblázat), mely értékét 1532 Ft-ra becsültük.

2) Norfloxacin^{xxi} hatóanyag költsége, mely esetében 10 napos terápiás ciklust feltételeztünk, napi 2 tablettával. A hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek közül a legolcsóbbal számoltunk, melynek költsége 2 176 Ft.⁶⁹

A húgyuti fertőzés esetén tehát 3 707 Ft-os költséggel számoltunk.

Törések költsége

Wagner és munkatársai (2002) valamint Darkov és mtsai. (2005) által készített tanulmány alapján a betegség következtében előforduló törések költségeinek számítása során csípőtáji valamint csukló törésekkel számoltunk.⁸⁷ Feltételeztük, hogy a törések száma az OAB betegség súlyosságával növekszik és azt is feltételeztük, hogy a hiperaktív hólyag megbetegedésben szenvedő betegek csípőtáji töréseinek részaránya megegyezik a normál populációban megfigyelhető megoszlással, ami 7,19%.⁷³ A többi törést csukló törésnek feltételeztük (92,81%).

Magyarországon a komplikáció mentes csípőtáji törések költségei műtéti típustól függetlenül 606 254 –1 387 711 Ft között mozognak.⁷⁵ Csípőtáji törés esetén 996 983 Ft-tal számoltunk.

A csuklótörések költségének becslésére a legfrissebb rendelkezésre álló adat 2000-es volt, mely 161 142,857 Ft-ra becsülte a költségeket. Ezt a 2001 és 2007 közötti inflációval felszorozva a csuklótörés költségét 240 868 Ft-ra becsültük.

^{xxi} Általánosan használt antibiotikum, amelyet átlagos költsége miatt választottunk ki a számításhoz. Az alkalmazási előiratban 7-10 nap kezelési időtartam szerepel.

A fenti költségeket a gyakoriságokkal súlyozva egy törés költségét 295 228 Ft-ra becsültük.

7.1.5 Hasznosság

Johannesson és munkatársai (1997) vizsgálatában, a fizetési határhajlandóság módszer alkalmazásával került felmérésre a hiperaktív hólyag szindrómában szenvedő betegek életminősége (EQ-5D, SF-36).⁴⁷ Az eredmények alapján a hasznosság értékek valamint a vizeletürítések száma, és az inkontinens események száma között korrelációs kapcsolatot mutattak ki. Az ürítések számától függően különböző állapotokat határoztak meg, melyekhez különböző hasznosságértékeket rendeltek.⁵¹ A hasznosságértékeket táblázatban foglaltuk össze. (24. Táblázat) Ezen beosztás alapján határoztuk meg a betegek kezdeti hasznosságértékét.

24. Táblázat A különböző vizeletürítés számokhoz rendelt hasznosságértékek (EQ-5D)

Ürítésszám	<9	9-<12	12-<15	15-<18	>=18	Terápiát felfüggesztették
Hasznosság	0,742	0,712	0,676	0,64	0,598	0,672

Forrás: Kobelt és mtsai.⁴⁷

Az egyes terápiákhoz kapcsolódó randomizált kontrollált vizsgálatok eredményei alapján meghatároztuk, hogy a betegek 24 óra alatt bekövetkező vizeletürítéseinek száma átlagosan mennyi az egyes terápiák kezdetekor, és a kezelés végére milyen arányban változik. Az eredményeket táblázatban foglaltuk össze (25. Táblázat)

25. Táblázat Kezdeti vizeletürítés szám a modellben

Hatóanyag	Szerző	Elemszám	Kezdeti vizeletürítésszám	Végső vizeletürítésszám	Százalékos változás (%)
Solifenacin 5 mg	Cardozo et al. ¹¹	299	12,18	9,81	19,46
Solifenacin 10 mg		307	12,18	9,37	23,07
Solifenacin 5 v 10 mg	Chapple et al. ¹⁹	578	11,78	9,33	20,80
Oxybutynin 15 mg	Drutz et al. ²⁵	112	11,6	9,6	17,24
Darifenacin 7,5 mg	Chapple et al. ¹⁴	337	18,2	14,6	19,78
Darifenacin 15 mg	Chapple et al. ¹⁴	334	19,00	14,80	22,11

Az elemszámmal súlyozva az átlagos kezdeti vizeletürítésszámot 14,22-nek becsültük, ami a 3. hónap végére 11,26-ra csökkent. Az ürítés szám alapján a kiinduló hasznosságértéket 0,676-ra becsültük, mely feltételezésünk szerint a 3 hónap alatt lineárisan változik a betegek kockázati típusától függően (24. Táblázat).

A 3. hónap végére becsült hasznosságértékek a következők:

1) Alacsony kockázatú betegek

Ezen betegek a kezelés végére kontinenssé válnak, vagy a vizeletürítéseik száma 8 alá csökken, így hasznosságértéküket 0,742-nek becsültük.

2) Közepes kockázatú betegek

A betegek állapota javul, esetükben az RCT-k eredményeinek átlagaként kapott a 3. hónapban megfigyelhető vizeletürítés száma (11,26) értékéhez tartozó hasznosságot feltételeztük, ami 0,712.

3) Magas kockázatú betegek

Esetükben a felfüggesztett betegekre jellemző hasznosságértéket feltételeztük (0,672).

A hasznosságértékek alapján 3 hónapra kalkulált QALY értékeket táblázatban foglaltuk össze. (26. Táblázat) A QALY értékek attól függően változnak, hogy a beteg milyen rizikójú csoportba tartozik, gyógyszer típusonként nem tettünk különbséget.

26. Táblázat A modell különböző kimeneteihez tartozó QALY értékek

Kockázati típus	Hasznosság	QALY
Alacsony	0,709	0,17725
Közepes	0,694	0,1735
Magas	0,674	0,1685

7.1.6 Diszkontálás

A modellben vizsgált időtáv három hónap, így diszkontálást nem alkalmaztunk.

7.1.7 Érzékenység vizsgálat

Többváltozós propabilisztikus érzékenységvizsgálatot végeztünk, mellyel azt vizsgáltuk, hogy az input paraméterek értékeinek változtatása milyen hatással van a költséghatékonysági paraméterekre.

A hasznosság és az egyes költség-változók esetében normális, a valószínűségi változók esetében pedig béta eloszlást alkalmaztunk. A változók szélső értékeinek meghatározásához a költségek $\pm 20\%$ -os, a valószínűségek és a hasznosság esetében pedig $\pm 10\%$ -os változással számoltunk.

Vizsgáltuk, hogy a költséghatékonysági valamint költséghasznossági ráták értékét milyen mértékben befolyásolja, hogy a gyógyszerköltségek mellett mely költségtényezők alapján számoljuk az összköltségeket. Három esetet különböztettünk meg, melyek a felmerülő költségek tekintetében különböztek egymástól. Az első esetben csak a gyógyszerköltséggel kalkuláltunk. A második esetben az összköltséget a következő költségtényezők alapján

számoltuk: gyógyszerköltség, inkontinencia betétek költsége, illetve urológiai vizit költsége. A harmadik esetben pedig az összes költségtényezővel számoltunk.

7.2 Eredmények

7.2.1 Költség-hasznossági eredmény

A költség-hasznossági elemzés során, az egyes hatóanyagok első választandó szerként történő alkalmazását hasonlítottuk össze.

Az egyes hatóanyagok által elérhető életminőséggel korrigált életévnyereségek különbözőek. 3 hónapos időtávon a legalacsonyabb értéket az oxybutynin esetében kaptunk: 0,17283 QALY, ennél magasabb a darifenacin esetében: 0,17379 QALY, a legmagasabb életminőséggel korrigált életévnyereséget pedig a solifenacin esetében láthatjuk: 0,17486 QALY. A költséghasznossági eredményeket táblázatban foglaltuk össze. (27. Táblázat).

A solifenacin oxybutyninhez valamint darifenacinhoz viszonyított inkrementális költséghatékonysági rátájának változását vizsgáltuk a költségtényezőkben különböző három esetben.

Látható, hogy a legnagyobb inkrementális költséghatékonysági rátát akkor becsültük, ha csak a gyógyszerköltséggel kalkuláltunk. Ennek oka, hogy a solifenacin esetében a felmerülő költségek 74%-át a gyógyszerköltségek teszik ki, és a terápia során kevesebb az egyéb felmerülő költségek nagysága, így nagyobb számú költségtényező figyelembe vétele mellett csökken az inkrementális költség, tehát az inkrementális költséghatékonysági ráta is.

Az általunk becsült költség nagy valószínűséggel minden terápia esetében a ténylegesen felmerülő összköltség alulbecslése, így a költségek pontosabb becslése esetén feltételezhető, hogy a költség-hatékonyság értékek javulnának.

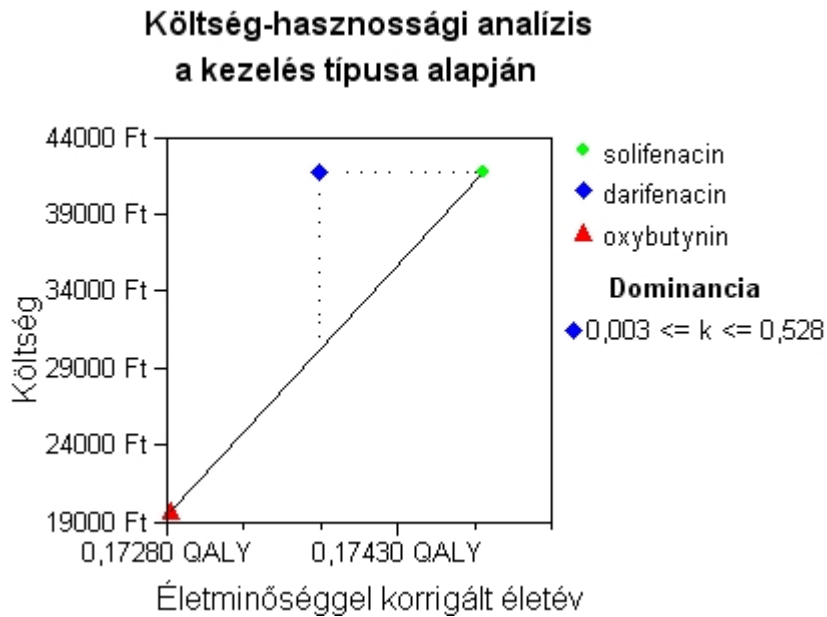
27. Táblázat Költség-hasznossági eredmények; elsőként választandó szerként

Kezelés*	Költség (Ft)	Inkrementális költség (Ft)	Hatásosság (QALY)	Inkrementális hatásosság (QALY)	Költség-hasznosság (Ft/QALY)	ICER (Ft/QALY)
1) csak gyógyszerköltség						
Oxybutynin	5 738		0,17283		33 200	
Solifenacin	31 136	25 398	0,17486	0,00203	178 064	12 518 896
Darifenacin	28 997		0,17379		166 854	
Solifenacin	31 136	2 139	0,17486	0,00107	178 064	1 995 769
2) kísérő betegség költsége nélkül						
Oxybutynin	16 468		0,17283		95 287	
Solifenacin	39 004	22 535	0,17486	0,00203	223 062	11 108 079
Darifenacin	38 651		0,17379		222 408	
Solifenacin	39 004	352	0,17486	0,00107	223 062	329 089
3) összes költségtényező						
Oxybutynin	19 687		0,17283		113 910	
Solifenacin	41 749	22 062	0,17486	0,00203	238 760	10 874 605
Darifenacin	41 674		0,17379		239 797	
Solifenacin	41 749	76	0,17486	0,00107	238 760	70 695

*A költség-hasznossági elemzés során, az egyes hatóanyagok első választandó szerként történő alkalmazását hasonlítottuk össze.

A költség-hasznossági analízis eredményeit az általunk vizsgált összes költségtényező figyelembe vétele mellett a 5. ábra mutatja. A vízszintes tengelyen a terápiákkal elérhető QALY nyereség, a függőleges tengelyen pedig a kezelések költsége látható. Ez alapján elmondható, hogy az oxybutynin esetében a legkevesebb az életminőséggel korrigált életvnyereség. A solifenacin, valamint a darifenacin esetében közel azonos a felmerülő költségek nagysága, azonban a solifenacin terápiával elérhető QALY nyereség magasabb. A solifenacin oxybutyninhez viszonyított inkrementális költséghatékonysági rátája alacsonyabb, mint ezen érték a darifenacin esetében.

5. ábra Költség-hasznossági elemzés



7.2.2 Költséghatékonysági elemzés

A terápia során kontinenssé váló betegek aránya a solifenacin esetében a legmagasabb, 47,08%. Ez az érték a darifenacin esetében 19,53%, az oxybutynin esetében pedig 16,32%. A költséghatékonysági elemzés eredményeit táblázatban foglaltuk össze. (28. Táblázat)

Ha csak a gyógyszerköltségekkel számolunk, a solifenacin kontinens betegekre jutó 3 hónapos időtáv alatt felmerülő plusz költsége 82 575 Ft az oxybutyninhez, és 7 765 Ft a darifenacinhoz viszonyítva. Ennek értéke szintén csökkenő tendenciát mutat, ha az egyéb felmerülő költségekkel is számolunk, mint ahogy ez az ICER ráta esetében is megfigyelhető volt. Abban az esetben, ha a kísérőbetegségek költségeivel nem kalkulálunk, a kontinens betegek kezelésének pluszköltsége 71 729 Ft, az oxybutyninhez valamint a és 275 Ft a darifenacinhoz viszonyítva, ha pedig az összes költségtényezővel számolunk, akkor tovább csökkennek a különbségek.

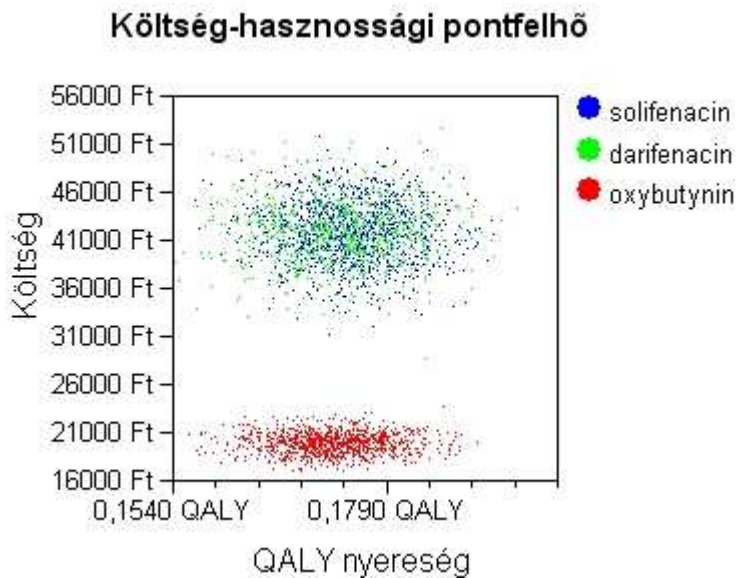
28. Táblázat Költség-hatékonysági elemzés eredményei, egy kontinens betegre jutó költség

Kezelés	Költség (Ft)	Inkrementális költség (Ft)	Kontinens betegek aránya (%)	Kontinens arány különbség (%)	Költség/kontinens beteg (Ft)	Kontinens betegre jutó inkrementális költség (Ft)
1) csak gyógyszerköltség						
Oxybutynin	5 738		16,32		35 150	
Solifenacin	31 136	25 398	47,08	30,76	66 132	82 575
Darifenacin	28 997		19,53		148 441	
Solifenacin	31 136	2 139	47,08	27,55	66 132	7 765
2) kísérő betegség költsége nélkül						
Oxybutynin	16 468		16,32		100 885	
Solifenacin	39 004	22 535	47,08	30,76	82 844	73 269
Darifenacin	38 651		19,53		197 865	
Solifenacin	39 004	352	47,08	27,55	82 844	1 280
3) összes költségtényező						
Oxybutynin	19 687		16,32		120 602	
Solifenacin	41 749	22 062	47,08	30,76	88 674	71 729
Darifenacin	41 674		19,53		213 334	
Solifenacin	41 749	76	47,08	27,55	88 674	275

7.2.3 Az érzékenységvizsgálat eredményei

A 6. ábra a propabilisztikus érzékenységvizsgálat eredményeit mutatja az összes költségtényező figyelembe vétele mellett. A vízszintes tengelyen a 3 hónapos időtávon az egyes kezelések esetében elérhető életminőséggel korrigált életév nyereség, a függőleges tengelyen pedig a terápia költsége látható. Az elérhető QALY nyereség minden terápia esetén közel azonos, a felmerülő költségek pedig az oxybutynin terápia esetében alacsonyabbak, mint a másik két terápia esetében.

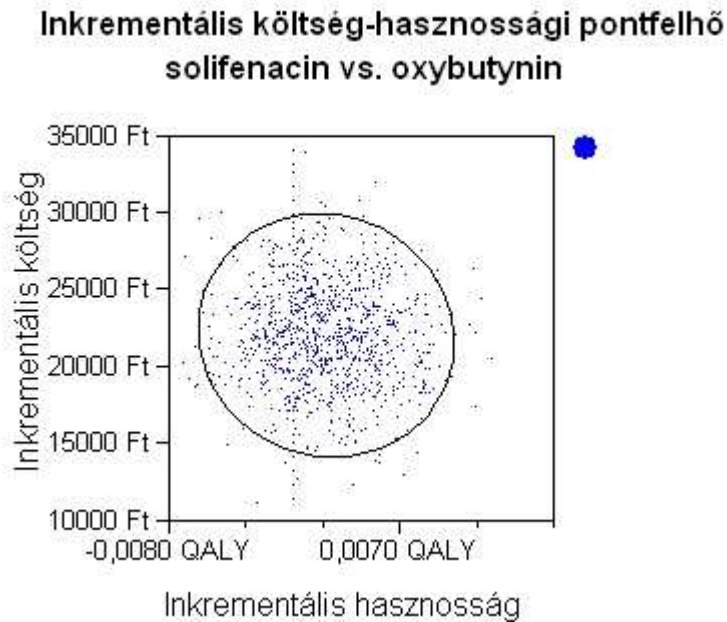
6. ábra Költség-hasznossági pontfelhő



A következő két ábra alapján megállapítható, hogy mekkora a solifenacin oxybutyninhez valamint darifenacinhoz viszonyított költség valamint hasznosság különbsége. A vízszintes tengely mutatja, hogy a solifenacin a 3 hónapos időtávon mennyivel nagyobb életminőséggel korrigált életévnövekményt okoz a betegeknek a solifenacin valamint az oxybutynin terápiákhoz viszonyítva, a függőleges tengelyen pedig az látható, hogy mennyivel nagyobb költségekkel jár.

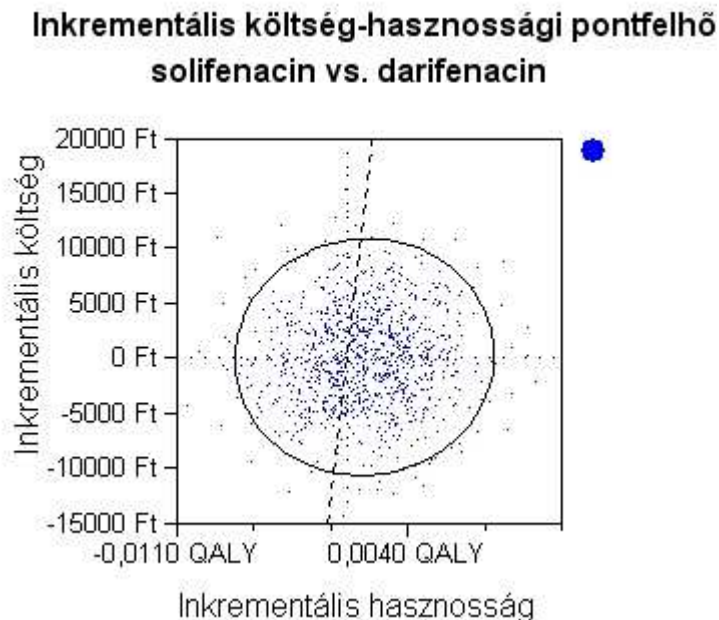
A solifenacin terápia magasabb költségekkel jár, mint az oxybutynin terápia, az esetek többségében (73,5%) pedig a terápiával elérhető QALY nyereség is magasabb. (7. ábra)

7. ábra Inkrementális költség-hasznossági pontfelhő



A solifenacin terápiával elérhető életminőséggel korrigált életév nyereség az esetek többségében magasabb a darifenacin terápiával nyerhető értékeknél (62,9%). A felmerülő költségek közel azonosak. (8. ábra)

8. ábra Inkrementális költség-hasznossági pontfelhő (solifenacin vs darifenacin)



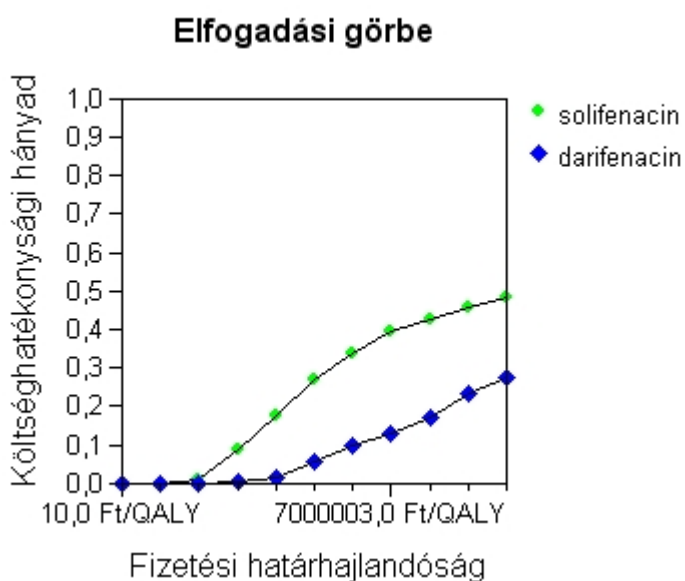
A Monte Carlo szimuláció alapján a solifenacin költségeinek valamint hatékonyságának másik két terápiával való összehasonlítására kapott eredményeket táblázatban foglaltuk össze. (29. Táblázat)

29. Táblázat Monte Carlo szimuláció eredményei

Térnegyed	Inkrementális hasznosság	Inkrementális költség	Solifenacin vs. Oxybutynin (%)	Solifenacin vs. Darifenacin (%)
I	IE>0	IC>0	73,5	32,9
II	IE<0	IC>0	26,5	16,5
III	IE<0	IC<0	0	20,60
IV	IE>0	IC<0	0	30,00

Az elfogadási görbe vízszintes tengelye a fizetési határhajlandóságot mutatja, a függőleges tengelye pedig az úgynevezett költséghatékonysági hányadot, ami azt mutatja meg, hogy a solifenacin, valamint a darifenacin oxybutyninhez viszonyított inkrementális költséghatékonysági rátája az esetek hány százalékában alacsonyabb az adott fizetési határhajlandóságnál. (9. ábra)

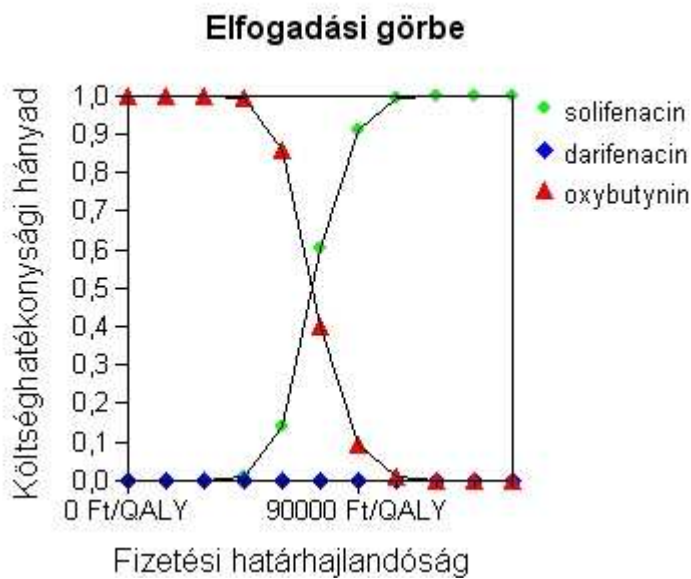
9. ábra Elfogadási görbe



Az elfogadási görbe alapján elmondható (9. ábra), hogy a solifenacin oxybutyninhez viszonyított ICER rátája nagyobb arányban esik a küszöbérték alá, mint a darifenacin oxybutyninhez viszonyított ICER rátája. Az 1 QALY-ra jutó fizetési határhajlandóság emelkedésével tehát a solifenacin minden küszöbérték esetében nagyobb arányban befogadható, mint a darifenacin.

A következő ábrán látható az egyes terápiák közötti választás valószínűsége az alapján, hogy a szimuláció eredményeként kapott kontinens betegekre jutó oxybutyninhez viszonyított plusz költségek milyen arányban alacsonyabbak a vízszintes tengelyen ábrázolt fizetési határhajlandóságnál.

10. ábra Elfogadási görbe, kontinens betegek aránya



A 10. ábra alapján látható, hogy kezdetben az oxybutynin terápia választási aránya 100%-os a másik két hatóanyaggal szemben. Kb. 80 000 Ft-os küszöbérték fölött azonban a solifenacin hatóanyag befogadási aránya válik 100%-ossá a másik két terápia ellenében. Ekkor az egy kontinens betegekre jutó növekményi költség a bizonytalansági tényezőket is figyelembe véve 100%-ban a küszöbérték alatt van, és a solifenacin esetében nagyobb arányban válnak kontinenssé a betegek, nagyobb hatékonyság érhető el vele.

7.3 Következtetések

7.3.1 A modell eredményeinek értékelése

A döntési fa modell segítségével a solifenacin, az oxybutynin, valamint a darifenacin terápiák költséghatékonyságát valamint költséghasznosságát vizsgáltuk. Az eredmények alapján a három hatóanyag esetében elérhető életminőséggel korrigált életévnyereség közel azonos.

A vizsgált 3 hónapos időtáv alatt felmerülő összköltség gyógyszerköltség valamint egyéb költségek szerinti megoszlása eltérő az egyes terápiák esetén. Az oxybutynin összköltsége a legalacsonyabb (19 687 Ft), azonban a gyógyszerköltség csak az összköltség 29,14%-át teszi ki. A darifenacin valamint a solifenacin esetében ez az arány lényegesen magasabb, több mint 70%. A darifenacin és a solifenacin esetében felmerülő költségek nagysága közel azonos. (41674 Ft, 41749 Ft), azonban a solifenacin terápiával elérhető életminőséggel korrigált életévnyereség a legmagasabb a 3 terápia közül. (0,17486 QALY)

Bár ezen hatóanyagokkal kapcsolatos költséghatékonysági elemzések fellelhetőek a szakirodalomban, azonban az általuk alkalmazott hasznossági mérőszámok eltérése következtében ezek közvetlenül nem hasonlíthatóak össze az általunk kapott eredményekkel. Ko és munkatársai (2006) által épített hasonló felépítésű modell eredményeként szintén a solifenacin bizonyult a leghatásosabb terápiának, amellet, hogy a legnagyobb költségekkel járt.

Tanulmányunkban az oxybutynin kezelés után alkalmazott solifenacin kezelést vizsgáljuk. A döntési fa modellben az anticholinergikum váltást nem építettük be, mert erre vonatkozó vizsgálati eredmény nem állt rendelkezésre, így a jelen költség-hatékonysági elemzés alapján csak közvetett következtetéseket vonhatunk le erre az esetre.

Az elemzés korlátai

Modellünkben több egyszerűsítést is alkalmaztunk. A költségek valószínűleg a ténylegesen fellépő költségek alulbecslése, hiszen nem számoltunk pl. a betegség következtében fellépő depresszió, fertőzés, bőrvédelem, vagy éppen a munkahely elvesztésének költségeivel.

Helyzetünket tovább nehezítette, hogy a szakirodalomban fellelhető, az egyéb kísérő betegségekkel, valamint a kezelésekkel elérhető hasznossággal kapcsolatos felmérések száma korlátozott.

Az eredmények alapján költség-hatékonysági szempontból az oxybutynin választandó elsőként a kezelésben. Az oxybutynin kedvezőtlen tolerabilitása miatt azonban sok betegnél szükségessé válik a gyógyszerváltás. Ebben az esetben a 2 támogatott gyógyszer közül lehet választani. Bár a modell eredményei csak közvetve alkalmasak a 2 gyógyszer közötti választásnak az értékelésére, várhatóan a darifenacin és a solifenacin költség-hatékonysága ilyen esetben is hasonló lenne.

8 Az anticholinergikumok támogatásának változása, a költségvetési hatás elemzése (Gulácsi László, Brodszky Valentin)

A költségvetési hatás értékelésére vonatkozóan a hazai egészség-gazdaságtani irányelv csak az időtáv meghatározásában rendelkezik (9.1 pont)¹. A költségvetési hatás értékelését ezért a vonatkozó nemzetközi irányelvek és ajánlások^{2, 57} figyelembe vételével készítettük.

A solifenacin (Vesicare) jelenleg a normatív 25%-os támogatási kategóriába tartozik. A költségvetési-hatás elemzésünknek a fő célja, hogy értékelje, a támogatási kategória 70%-ra (emelt, indikációhoz kötött támogatás) emelésének hatását a finanszírozó költségvetésére. Fő szempontnak tekintjük a finanszírozhatóság (affordability) megítélésének támogatását, ezért az elemzésben kizárólag a gyógyszerkasszát érintő költségeket vizsgáljuk. Hasonló megfontolásból alap esetben nominális költségekkel számolunk - nem alkalmazunk diszkontálást – lehetővé téve ezzel az adott évre eső pénzmozgás nagyságának számszerűsítését.

8.1 Módszer

8.1.1 Összehasonlított esetek

A költségvetési hatás elemzésekor 2 eset került összehasonlításra.

Alap esetnek (A): tekintettük a jelenleg támogatással rendelkező anticholinergikumok alkalmazását; jelenlegi gyakorlatot írja le

Új esetnek (U): tekintettük azt a helyzetet, amikor solifenacin 70%-os támogatással rendelhető hatástalanság vagy toxicitás miatt felfüggesztett oxybutynin kezelés után urológus vagy nőgyógyász szakorvos által; ez a HTA jelentés elkészítése során a szerzők és szakértők által (jövőbeni) feltételezett gyakorlat

Mindkét esetben, ugyanazok a gyógyszerek szerepeltek, csak a támogatás mértéke változott. Az anticholinergikumok piacát az elemzés készítésekor a négyesintű öt jegyű ATC kód (G04BD) alapján 4 hatóanyag – darifenacin (Emsalex 7,5 és 15 mg), oxybutynin IR (Ditropan és Uroxal), solifenacin (Vesicare 5 és 10 mg) és tolteridon IR (Detrusitol 1 és 2 mg) – jelentette. Ezek közül a tolteridon IR szabadáras volt, nem volt a támogatott körben, nem volt hatással a finanszírozó költségvetésére, ezért elemzésünkbe nem vontuk be (csak az érzékenység vizsgálatba).

Táblázatban összefoglaltuk, hogy a vizsgált két esetben mely gyógyszerek milyen támogatással, és milyen indikációban rendelhetőek (30. Táblázat).

A tanulmány célja a solifenacin támogatás változásának elemzése, de feltételezzük, hogy a darifenacin támogatása is hasonló képen változik, ugyanis láttuk, hogy a hatásosság és a tolerabilitás hasonló, mint a solifenacinnál.

30. Táblázat A költségvetési hatás elemzésben összehasonlított esetek, az egyes esetekben rendelhető és támogatott gyógyszerek és a támogatás mértéke

Alap esetben rendelhető gyógyszerek (jelenlegi helyzet)	Új esetben rendelhető gyógyszerek
Vesicare 5 mg – 25%-os támogatás	Vesicare 5 mg – 25%-os támogatás
Vesicare 10 mg – 25%-os támogatás	Vesicare 10 mg – 25%-os támogatás
Emselex 7.5 mg – 25%-os támogatás	Emselex 7.5 mg – 25%-os támogatás
Emselex 15 mg – 25%-os támogatás	Emselex 15 mg – 25%-os támogatás
Ditropan 30x 5 mg – 25%-os támogatás	Ditropan 30x 5 mg – 25%-os támogatás
Uroxal 60x 5 mg - – 25%-os támogatás	Uroxal 60x 5 mg - – 25%-os támogatás
	Emselex 7,5 mg – 70%-os támogatás oxybutynin után, szakorvos felírással
	Emselex 15 mg – 70%-os támogatás oxybutynin után, szakorvos felírással
	Vesicare 5 mg – 70%-os támogatás oxybutynin után, szakorvos felírással
	Vesicare 10 mg – 70%-os támogatás oxybutynin után, szakorvos felírással

8.1.2 Az elemzés nézőpontja és időtávja

Az elemzés finanszírozói nézőpontból vizsgálta a költségvetési hatást, ezért csak a támogatás összegével számoltunk a gyógyszerköltségeknél, hiszen közvetlenül csak ez befolyásolja a finanszírozó költségvetését. A finanszírozhatóság szempontjából fontos, hogy ismerjük a támogatás változásának hatását a gyógyszerkasszára, ezért csak a gyógyszerköltségeket vizsgáltuk.

Kiegészítésképpen, az érzékenység vizsgálat során elemeztük a támogatás változásának hatását a gyógyászati segédeszközök költségvetésére is.

Az elemzés időtávja 3 év. Az irányelv¹ által előírt legrövidebb időtávot választottuk.

8.1.3 Az anticholinergikumok piacának jelenlegi nagysága

A solifenacin és a darifenacin piaci részesedését az OAB piacon az OEP forgalmi adatai alapján becsültük.⁷⁰ Ezt megtehetjük, mert ezek a gyógyszerek csak ebben az indikációban alkalmazhatóak. Oxybutynin esetében is az OEP forgalmi adataiból indultunk ki. Az oxybutynin az alkalmazási előírás szerint nem csak OAB-ban, hanem más vizeletürítési rendellenességben is alkalmazható. Ezért itt a forgalmi számokat korrigáltuk az IMS-Medical Index adatok^{xxii} szerint a receptre felírt BNO kódok alapján. A receptre írt BNO kódok (R32) alapján az oxybutynin forgalom 70%-át tekintettük úgy, hogy OAB indikációban került alkalmazásra.

A piac aktuális nagyságát (ami a számolás kiindulását jelentette) az utolsó 3 hónap (2008 február-április) átlaga alapján határoztuk meg elsimítandó a havi egyenetlenségeket (32. Táblázat). Eszerin darifenacin, oxybutynin, és solifenacin esetében az átlagos betegszám rendre 192, 8 294 és 754 beteg/hó (oxybutynin betegszám az OAB indikáció aránnyal módosítva).

31. Táblázat Oxybutynin forgalom megoszlása a receptre írt diagnózis szerint 2007 április – 2008 március; IMS – Medical Index adatok

Diagnózis	Receptszám 2007 április - 2008 március	Arány a teljes forgalmon belül
Vizelet incontinencia, k.m.n. - R32	98 146	69,5%
Húgyuti rendszer egyéb rendellenességei - N39	20 132	14,3%
Különböző betegségek (N40, N31, N30, F98, N28, R69, D41, N81, Q61, R35, E14, N41, N42, R30, R31, R33)	22 879	16,2%
Összesen	141 158	100%

^{xxii} Az IMS adatokat az Astellas Pharma bocsátotta rendelkezésünkre.

32. Táblázat A támogatási körben lévő anticholinergikumok forgalma OEP adatok alapján, és a dobozsám alapján becsült betegszám

Gyógyszer	Dobozszám											
	2007								2008			
	Május	Június	Július	Aug.	Szept.	Okt.	Nov.	Dec.	Január	Február	Március	Április
Vesicare 5 mg 10x*	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	12	17
Vesicare 5 mg 30x	589	520	423	432	360	391	522	435	465	451	399	505
Vesicare 10 mg 10x*	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	7	7
Vesicare 10 mg 30x	213	251	236	225	296	299	340	259	298	300	266	324
Emselex 7.5 mg	41	39	62	51	56	75	66	58	69	70	82	94
Emselex 15 mg	65	47	71	67	67	86	76	76	47	96	111	124
Ditropan 5 mg 30x**	19 618	19 034	17 336	17 484	17 425	19 933	19 669	18 130	19 447	18 133	17 618	19 794
Uroxal 5mg 60x**	8 387	8 198	7 837	7 863	7 785	8 963	9 199	8 324	8 894	8 506	8 212	9 212
Gyógyszer – adagolás	Betegszám***											
Vesicare – 5-10 mg	802	771	659	657	656	690	862	694	765	755	671	837
Emselex 7,5-15 mg	106	86	133	118	123	161	142	134	116	166	193	218
Ditropan/Uroxal 15 mg**	12 131	11 810	11 003	11 070	10 998	12 620	12 689	11 593	12 412	11 715	11 347	12 739
Összesen	13 039	12 667	11 796	11 845	11 777	13 471	13 693	12 421	13 293	12 635	12 212	13 794

* 1/3 betegnek tekintettünk 1 dobozt

** Teljes forgalom, az OAB indikációban alkalmazott kezelések száma ennél alacsonyabb

*** Teljes compliancet feltételezve

8.1.4 A piac változásának előrejelzése

8.1.4.1 Alap esetben

Alap esetben, amikor nincs új támogatási kategória, a historikus adatok alapján jelezzük előre az anticholinergikumok forgalmát, illetve a betegszámot.

Az elmúlt 12 hónap (2007 május – 2008 április) forgalma alapján a betegszám lineáris változását feltételezve megbecsüljük a forgalom változásának várható mértékét az egyes hatóanyagoknál. A becsült növekedés solifenacinnál 3,5 beteg/hó ($R^2=0,03$), darifenacinnál 8,5 beteg/hó ($R^2=0,67$), oxybutyninnál pedig 39,1 beteg/hó ($R^2=0,1$).

A kapcsolat erőssége solifenacinnál gyenge, mert a havi átlagok nagyon eltérőek. Itt a növekedés ütemét befolyásolja az is, hogy milyen korábbi idő intervallum alapján becsüljük a növekedést. Például bevonva 2007 első 4 hónapját is, akkor a betegszám már csökkenő tendenciát mutat.

Összeségében azt mondhatjuk, hogy az OAB piac stagnál, a növekedés minimális.

8.1.4.2 Új esetben

A betegszámok várható alakulását az új támogatási kategória bevezetés után modell segítségével becsültük. A modell felépítését ábrán mutatjuk meg (11. ábra).

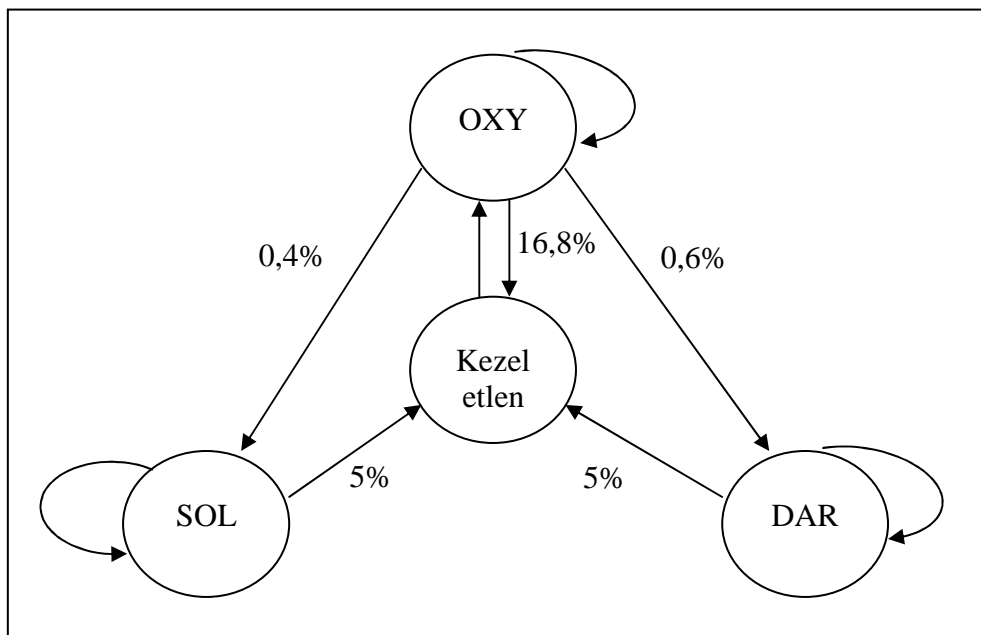
A modellben $\frac{1}{4}$ éves ciklusok szerint mozogtak a betegek az egyes kezelések között.

Feltevésünk szerint először minden beteg oxybutynin (OXY) kezelést kap, majd hatástalanság vagy toxicitás miatt a betegek egy részénél terápiaváltásra – solifenacin (SOL) vagy darifenacin (DAR) – kerül sor, még másik részüknél abbamarad a gyógyszeres kezelés. Vélhetően nem minden solifenacin vagy darifenacin kezelést előz meg oxybutynin kezelés. Ezért feltevésünk konzervatív megközelítés, és felülbecsüli a finanszírozó kiadását. Ugyanis

valóságban nem minden beteg oxybutynin kezelés után kapja a solifenacint, ami kisebb támogatást jelent.

Feltételezzük, hogy a jelenleg solifenacin terápiát kapó betegek, korábban oxybutynin kezelést is kaptak, ezért az új támogatási kategória bevezetésével, a továbbiakban ők is 70%-os támogatással kapják a solifenacint.

11. ábra Az anticholinergikumok forgalmának előrejelzéshez alkalmazott modell



Az ábrán látható számok, az alap esetben

Az egyes kezelésekről lemorzsolódó betegek számát irodalmi adatok alapján becsültük (33. Táblázat). Solifenacin és darifenacin kezeléseknél ismert a hosszú távú lemorzsolódás aránya^{36, 37}. Az oxybutynin IR kezelésről nem ismerünk hasonló adatot, ezért itt becsüljük az éves lemorzsolódás mértékét a solifenacin és a darifenacin kezelés alapján. Ismerjük a 12 hetes (¼ éves) lemorzsolódási eredményeket mindhárom gyógyszernél, darifenacin 119/1307=9,1%, solifenacin 170/1985=8,6% és oxybutynin 92/356=25,8% (10.10 Melléklet 172. oldal). Az éves lemorzsolódás darifenacin és solifenacin kezeléseknél rendre 18,55% és 18,62%. A fentiek szerint a ¾ évre eső lemorzsolódás rendre 9,45% és 10,05%. Az átlagos változást következő képen számoltuk $(9,45\%/9,1\% + 10,05\%/8,6\%)/2=1,1$. A lemorzsolódás oxybutynin kezelésen $1,1*25,8\%=28,5\%$ a ¾ évben, az egy éves lemorzsolódás pedig $28,5+25,8=54,4\%$ (33. Táblázat).

33. Táblázat Anticholinergikumok hosszú távú lemorzsolódási aránya

Gyógyszer	Időtáv	Összes lemorzsolódás	Lemorzsolódás 1 év alatt	Lemorzsolódás 1/4 év alatt
darifenacin ³⁷ N=716	2 év	33,7%	18,6%	5,0%
oxybutynin ^{25, 42} N=356	12 hét	25,8%	54,4%*	17,8%
solifenacin ³⁶ N=1329	1 év	18,6%	18,6%	5,0%

*Oxybutynin IR hosszú távú követéses vizsgálatának hiányában, becsültük az éves lemorzsolódást. 3 hónapra RCT adatok alapján a lemorzsolódás 25,8%^{25, 42}. A lemorzsolódás nagy része az első hetekben jelentkezik, ezért a fennmaradó ¾-évre $1,1 * 25,8\% = 28,6\%$ lemorzsolódással számoltunk (saját becslés a darifenacin és solifenacin lemorzsolódás ¼ és ¾ éves eloszlása alapján).

Oxybutynin kezelés után a betegek solifenacin vagy darifenacin kezelésre kerülhetnek, vagy ellátatlanok maradnak. Annak arányát, hogy az oxybutynin kezeléssel lemorzsolódó betegek, milyen arányban oszlanak el a fenti 3 lehetőség között, az aktuális piaci viszonyok szerint határoztuk meg. Feltételezésünk szerint, az indikációhoz kötött támogatás bevezetésének fő hatása, ezeknek az arányoknak az átrendeződésével jár. Jelentősen megemelkedik a solifenacin, illetve darifenacin kezelésre kerülő betegek aránya, és lecsökken az ellátatlanul maradó betegek aránya.

Oxybutynint szedő betegek száma kiinduláskor 8 294 fő (8.1.3 fejezet). Ennek alapján a kezeléssel lemorzsolódó betegek száma ¼ évben 1 479 fő, akik megosznak a solifenacin, darifenacin és a kezeletlen csoport között. A jelenlegi piaci adatok szerint ezeknek a betegeknek 3,3%-a solifenacin, 2,4%-a darifenacin kezelésre kerül, ami egyrészt „pótolja” a 5-5% lemorzsolódó beteget, másrészt „fedezi” a darifenacin és a solifenacin betegszám növekedést. A betegek fennmaradó 94,4% pedig nem kap a továbbiakban anticholinergikumot. A támogatás hatására ezek az arányok fognak eltolódni.

Az elemzésben több lehetséges forgatókönyvet is kiszámoltunk, amelyek a solifenacin és darifenacin piac együttes növekedési ütemében különböztek. A növekedési ütemet annak

alapján határoztuk meg, hogy az oxybutynin kezelésről lemorzsolódó betegek mekkora arányban kerülnek solifenacin és darifenacin kezelésre (34. Táblázat). Közepes növekedésnek például azt tekintettük, amikor a lemorzsolódó betegek 50%-a kerül darifenacin vagy solifenacin kezelésre.

Azt az esetet is értékeltük, amikor az összes oxybutyninről lemorzsolódó beteg solifenacint vagy darifenacint kap, hogy lássuk a maximális változás mekkora költségvetési hatással járna. Nem realiztikus feltételezés, hogy minden lemorzsolódó beteg átkerül más kezelésre, ezért az eset elméleti maximumnak tekinthető. A vizsgált esetekkel lefedtük a lehetséges változások teljes skáláját (34. Táblázat).

34. Táblázat Az oxybutynin kezelésről lemorzsolódó betegek megoszlása az solifenacin és darifenacin kezelés között

Szcenáriók		Oxybutynin kezelésről lemorzsolódó betegek megoszlása		
		darifenacin	solifenacin	kezeletlen
Alap eset – jelen piaci helyzet		2,4%	3,3%	94,4%
Új eset – emelt támogatás	I. alacsony növekedés	6,3%	8,7%	85,0%
	II. mérsékelt növekedés	10,5%	14,5%	75,0%
	III. közepes növekedés	21,1%	28,9%	50,0%
	IV. nagy növekedés	31,6%	43,4%	25,0%
	V. maximum növekedés	42,2%	57,8%	0,0%

8.1.5 Gyógyszer költségek

A gyógyszerköltségek számolásakor a bruttó fogyasztói árakat vettük figyelembe az OEP 2008. június 1-i gyógyszertörzse alapján⁶⁷. A különböző kiszerezések árát és a támogatás mértékét táblázatban gyűjtöttük össze (35. Táblázat).

35. Táblázat A költségvetési hatás modellben vizsgált gyógyszerek kiszereleése, bruttó fogyasztói ára, a támogatás mértéke

Gyártói név	Hatóanyag	Kiszereleés	Forgalmazó	Bruttó fogyasztói ár	Támogatás
VESICARE 5 MG	solifenacin	30	Astellas	9 873	25%
VESICARE 10 MG	solifenacin	30	Astellas	12 731	25%
DITROPAN 5 MG	oxybutynin	30	Sanofi	770	25%
UROXAL 5 MG	oxybutynin	60	Fournier	1 404	25%
EMSELEX 7.5 MG	darifenacin	28	Novartis	9 123	25%
EMSELEX 15 MG	darifenacin	28	Novartis	9 994	25%

A modellben nem számoltunk külön az eltérő adagolást kapó betegekkel, hanem a gyógyszerárakat súlyoztuk a piaci arányokkal. Feltételeztük, hogy a különböző adagolások egymáshoz viszonyított aránya nem változik jelentősen. A piaci arányokkal súlyoztuk a különböző adagolásnak megfelelő kiszereleések árát (36. Táblázat).

36. Táblázat Az egyes hatóanyagok napi terápiás költsége a különböző kiszereleések piaci részesedésével súlyozva

Hatóanyag	Kiszereleés	Adagolás (mg)	Betegszám feb-ápr. átlag	Bruttó fogyasztói ár (Ft)	Betegszámmal súlyozott napi költség (Ft)
solifenacin	Vesicare 5 mg 30x	5	455	9 873	367
	Vesicare 10 mg 30x	10	299	12 731	
darifenacin	Emselex 7,5 mg 28x	7,5	82	770	344
	Emselex 15 mg 28x	15	110	1 404	
oxybutynin	Ditropan 5 mg 60x	15	6 172	9 123	74
	Uroxal 5 mg 30x	15	5 762	9 994	

8.1.6 Érzékenység vizsgálat

8.1.6.1 Betét használat

Az elsődleges számoláskor csak a gyógyszerköltésekkel számoltunk, hogy pontosan lássuk a gyógyszerkasszát érintő hatásokat. Az érzékenység vizsgálatban megnézzük azt, milyen hatással van a solifenacin támogatásának az emelése a finanszírozó gyógyászati segédeszközökre fordított kiadásaira.

Két scenáriót vizsgálunk:

- Vegyes indikáció: a solifenacin emelt 70%-os támogatással minden hiperaktív hólyagszindrómás betegnek rendelhető
- Nedves indikáció: a solifenacin csak készletes inkontinencia diagnózisban rendelhető emelt támogatással

A szakirodalom alapján becslésünk szerint a hiperaktív hólyagszindrómás betegek kb. 30%-a inkontinens.^{xxiii} Solifenacin kezelés mellett az inkontinens betegek 54%-a¹¹ kontinens lesz. Ez azt jelenti, hogy vegyes indikáció esetén a betegek 16,2%, nedves indikáció esetén 54%-a elhagyhatja a betét használatot.

A 251-350 ml-es inkontinencia betétek használatával számolunk. Ebből maximum 4 db/nap rendelhető 50%-os támogatással. A legolcsóbb betét ára 32 Ft, a támogatás 16 Ft.

8.1.6.2 Lemorzsolódási arányok

A modellben használt lemorzsolódási arányok klinikai vizsgálatokon és becslésen alapulnak, ezért értékük bizonytalansággal terhelt. Az érzékenység vizsgálatban megnézzük, milyen

^{xxiii} Hampel és mtsai. (1997) OAB és UI epidemiológiai szakirodalmat áttekintő tanulmánya felhívja a figyelmet arra, hogy a definíciók különbözőségei és módszertani problémák miatt az eredmények szórása jelentős. Hampel és mtsai. (1997), Milsom és mtsai. (2001) valamint Irwin és mtsai. (2005) publikációi alapján becsültük az 50% értéket.

hatással van a költségvetési hatásra a lemorzsolódási arányok változtatása. A lemorzsolódási arányok $\pm 25\%$ -os változását vizsgáljuk meg.

8.2 Eredmények

Közepes növekedési ütemnél az új 70% támogatási kategória bevezetésének költségvetési hatása a gyógyszerkasszára az 1. évben mintegy 200 millió Ft, a 3. évben 600 millió Ft (39. Táblázat). A költségvetési hatásból a solifenacin részesedése az 1. évben 65% (131 mFt), a 3. évben 61% (365 mFt). Solifenacin kezelést kapó betegek száma az első évben 1 696 beteg, a 3. évben 4 256 beteg, ami 916 illetve 2 234 fős növekedést jelent (37. Táblázat). A betegszámok alakulását a különböző növekedési ütemeknél ábrákon mutatjuk meg (12. ábra - 14. ábra)

A költségvetési hatás elméleti maximuma 360 millió Ft az első évben és 1,2 milliárd Ft a harmadik évben, amiből a solifenacin része 62 illetve 60%. A különböző növekedési ütemekhez tartozó költségvetési hatásokat táblázatokban foglaltuk össze (38. Táblázat - 40. Táblázat).

37. Táblázat A betegszámok alakulása közepes növekedési ütem esetében, évközép értékek

Évek	Alap eset			Új eset		
	OXY 25%	SOL 25%	DAR 25%	OXY 25%	SOL 70%	DAR 70%
1. év	8 587	781	254	8 587	1 696	921
2. év	9 056	824	345	9 056	3 058	1 973
3. év	9 524	870	426	9 524	4 256	2 895

Az egyes szcenáriók részletes jellemzőit, a növekedési ütemeket korábbi fejezetben írtuk le (34. Táblázat)

38. Táblázat Alacsony növekedési ütem esetén a támogatás összege és a költségvetési hatás (Ft.)

Évek	Alap eset – támogatás Ft			Új eset – támogatás Ft			Költségvetési hatás* – támogatás Ft			
	OXY 25%	SOL 25%	DAR 25%	OXY 25%	SOL 70%	DAR 70%	OXY	SOL	DAR	Összesen
1. év	56 970 465	25 771 032	7 859 113	56 970 465	90 030 692	34 207 133	0	64 259 660	26 348 020	90 607 680
2. év	60 080 198	27 212 343	10 661 102	60 080 198	119 796 790	59 629 592	0	92 584 447	48 968 490	141 552 937
3. év	63 189 931	28 718 770	13 170 984	63 189 931	146 508 173	82 033 962	0	117 789 404	68 862 978	186 652 381

Az egyes szcenáriók részletes jellemzőit, a növekedési ütemeket korábbi fejezetben írtuk le (34. Táblázat)

39. Táblázat Közepes növekedési ütem esetén a támogatás összege és a költségvetési hatás (Ft.)

Évek	Alap eset – támogatás Ft			Új eset – támogatás Ft			Költségvetési hatás* – támogatás Ft			
	OXY 25%	SOL 25%	DAR 25%	OXY 25%	SOL 70%	DAR 70%	OXY	SOL	DAR	Összesen
1. év	56 970 465	25 771 032	7 859 113	56 970 465	156 801 361	79 793 475	0	131 030 329	71 934 363	202 964 692
2. év	60 080 198	27 212 343	10 661 102	60 080 198	282 698 656	170 884 777	0	255 486 313	160 223 675	415 709 988
3. év	63 189 931	28 718 770	13 170 984	63 189 931	393 447 371	250 737 889	0	364 728 602	237 566 905	602 295 507

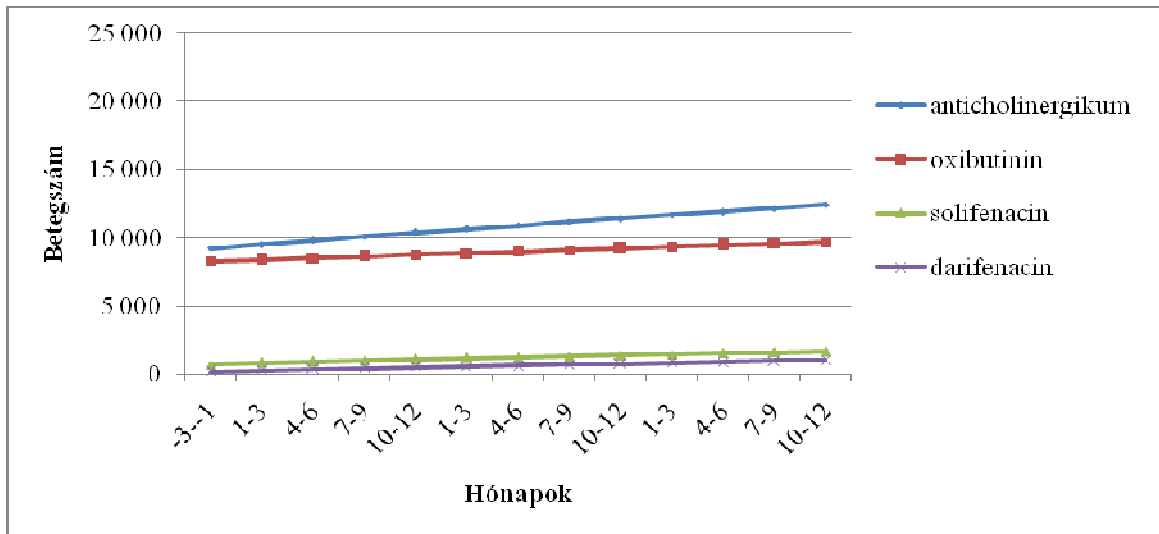
Az egyes szcenáriók részletes jellemzőit, a növekedési ütemeket korábbi fejezetben írtuk le (34. Táblázat)

40. Táblázat Maximum növekedési ütem esetén a támogatás összege és a költségvetési hatás (Ft.)

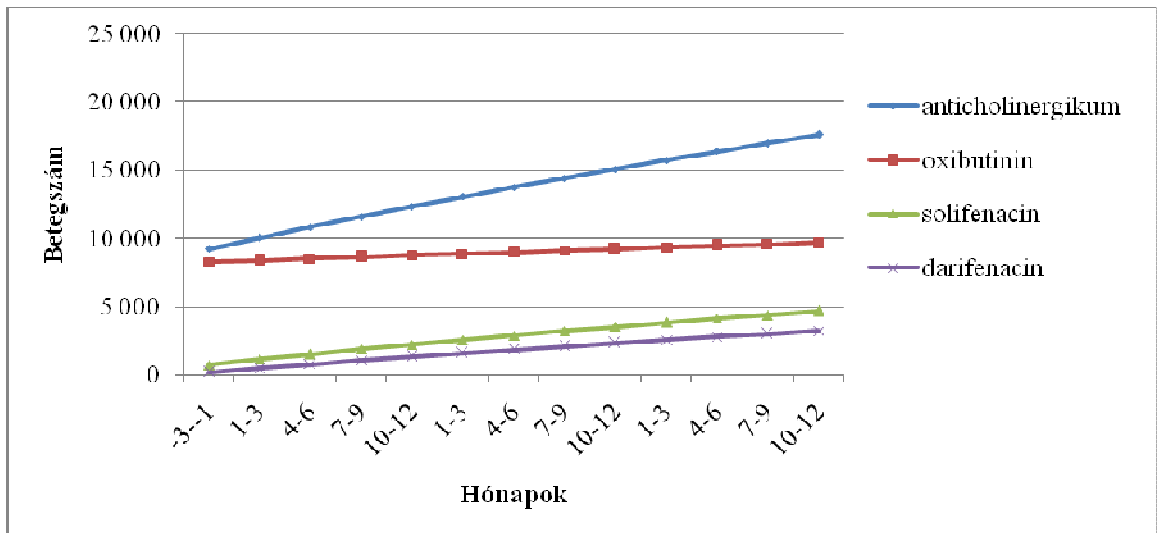
Évek	Alap eset – támogatás Ft			Új eset – támogatás Ft			Költségvetési hatás* - támogatás Ft			
	OXY 25%	SOL 25%	DAR 25%	OXY 25%	SOL 70%	DAR 70%	OXY	SOL	DAR	Összesen
1. év	56 970 465	25 771 032	7 859 113	56 970 465	252 188 031	144 916 822	0	226 416 999	137 057 709	363 474 708
2. év	60 080 198	27 212 343	10 661 102	60 080 198	515 415 608	329 820 756	0	488 203 265	319 159 654	807 362 918
3. év	63 189 931	28 718 770	13 170 984	63 189 931	746 217 654	491 743 501	0	717 498 884	478 572 517	1 196 071 401

Az egyes szcenáriók részletes jellemzőit, a növekedési ütemeket korábbi fejezetben írtuk le (34. Táblázat)

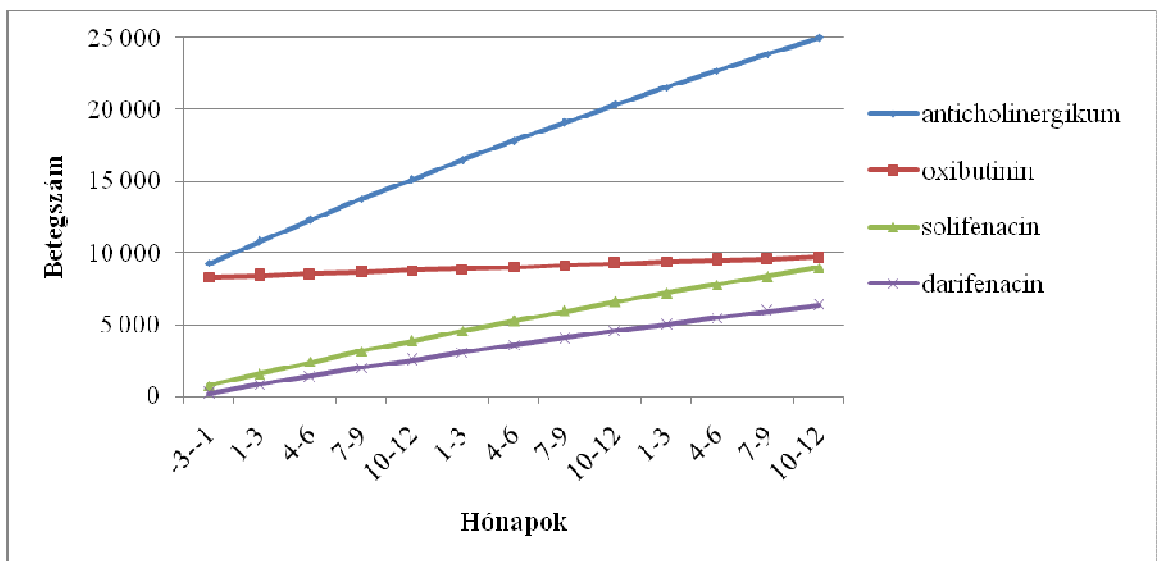
12. ábra A betegek számának változása alacsony növekedés esetében



13. ábra A betegek számának változása közepes növekedés esetében



14. ábra A betegek számának változása maximális növekedés esetében



41. Táblázat Különböző növekedési ütemnél a költségvetési hatás az 1. évben (Ft.)

Szenáriók	Solifenacin – támogatás (ft)	darifenacin támogatás (ft)	összesen támogatás (ft)
Alacsony növekedés	64 255 459	26 345 152	90 600 610
Mérsékelt növekedés	83 337 155	39 372 799	122 709 954
Közepes növekedés	131 019 906	71 927 246	202 947 152
Nagy növekedés	178 724 146	104 496 365	283 220 510
Maximum növekedés	226 417 641	137 058 148	363 475 789

8.2.1 Érzékenység vizsgálat eredményei*8.2.1.1 Betét felhasználás figyelembe vétele*

A betét felhasználás figyelembe vételével a költségvetési hatás kisebb lesz, ugyanis a kontinensé váló betegek nem használnak betét, ami megtakarításként jelentkezik a gyógyászati segédeszköz kasszában. Közepes növekedésnél „nedves” indikációban a 3. évben a megtakarítás 54 millió Ft. Ez mintegy 9%-kal mérsékli a gyógyszercasszát érintő költségvetési hatást, ami így 548 millió Ft. A különböző növekedési ütemeknél a „nedves” és „vegyes” indikációban elérhető megtakarítást táblázatokban foglaltuk össze (42. Táblázat és 43. Táblázat).

42. Táblázat A betét-szám csökkenéssel elért megtakarítás a GYSE kasszában közepes növekedésnél, OAB vegyes indikációban (Ft)

Évek	Solifenacin – megtakarított támogatás	Darifenacin- megtakarított támogatás	Összesen - megtakarított támogatás
1. év	3 417 301	1 014 651	4 431 951
2. év	8 337 263	2 476 293	10 813 557
3. év	12 638 266	3 754 975	16 393 241

„vegyes” indikáció: 70%-os támogatással oxybutynin felfüggesztés után minden OAB beteg kaphatja a kezelést, függetlenül attól, hogy inkontinens vagy kontinens a beteg

43. Táblázat A betét-szám csökkenéssel elért megtakarítás a GYSE kasszában közepes növekedésnél, OAB nedves indikációban (Ft.)

Évek	Solifenacin – megtakarított támogatás	Darifenacin - megtakarított támogatás	Összesen - megtakarított támogatás
1. év	11 391 002	3 382 169	14 773 171
2. év	27 790 878	8 254 311	36 045 189
3. év	42 127 553	12 516 582	54 644 136

„nedves” indikáció: 70%-os támogatással oxybutynin felfüggesztés után az inkontinens OAB beteg kaphatja a kezelést

8.2.1.2 A lemorzsolódás változása

A lemorzsolódás változásának hatását is vizsgáltuk az érzékenység vizsgálat során. Ha lemorzsolódás 25%-kal magasabb, mint az alap érték, akkor közepes növekedési ütemnél a költségvetési hatás a 3. évben mintegy 43 millió Ft-tal magasabb, ami 7%-os emelkedést jelent.

44. Táblázat Érzékenység vizsgálat eredménye – lemorzsolódás a különböző kezelésekről ±25%-kal eltér, teljes költségvetési hatás (solifenacin és darifenacin)

Növekedési ütem	Költségvetési hatás – összes gyógyszer		
	1. év	2. év	3. év
Közepes növekedési ütem	202 964 692	415 709 988	602 295 507
Közepes növekedési ütem – lemorzsolódás -25%	183 942 106	376 130 533	552 687 588
Közepes növekedési ütem – lemorzsolódás +25%	221 497 973	452 345 054	645 588 686

A modellben az oxybutynin lemorzsolódásával kapcsolatban a legnagyobb a bizonytalanság, ezért megnéztük, hogyan változnak az eredmények, ha csak az oxybutynin lemorzsolódását változtatjuk. Ha az oxybutynin lemorzsolódási üteme 25%-kal nagyobb, akkor a költségvetési hatás közepes növekedési ütemnél 751 millió Ft a 3. évben, ami 148 millió Ft (25%) pluszt jelent. Az ellenkező irányú változás eredménye hasonló mértékű csak ellenkező előjelű.

8.3 Következtetések

Költségvetési modellünkben az elsődleges elemzésben azt vizsgáltuk, mekkora a gyógyszerkasszát érintő költségvetési hatás, ha a solifenacin 70%-os támogatással rendelhető oxybutynin felfüggesztés után. Értékeltek azt is, mekkora megtakarítás várható az inkontinens hiperaktív hólyagszindrómás betegek betéthatásának csökkenéséből. Különböző növekedési ütemeket vizsgáltunk, amelyek közül a közepes növekedési ütemet tartjuk a legvalószínűbb lehetőségnek.

45. Táblázat A költségvetési hatás elemzés fő eredményei solifenacin kezelésre; közepes növekedési ütem, vegyes indikáció

Évek	Beteg- szám	Beteg- szám növe- kedés	Összes támogatás	Költségvetési hatás – gyógyszer- kassza	Költségvetési hatás – GYSE kassza	Teljes költségvetési hatás
1. év	1 696	916	156 801 361	131 030 329	-3 417 301	127 613 028
2. év	3 058	2 234	282 698 656	255 486 313	-8 337 263	247 149 050
3. év	4 256	3 386	393 447 371	364 728 602	-12 638 266	352 090 336
<p>– „vegyes” indikáció: 70%-os támogatással oxybutynin felfüggesztés után minden OAB beteg kaphatja a kezelést, függetlenül attól, hogy inkontinens vagy kontinens a beteg</p> <p>– közepes növekedési ütem: oxybutynin kezelésről lemorzsolódó betegek 50%-a kerül solifenacin vagy darifenacin kezelésre</p>						

9 Irodalom

- 1- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. Egészségügyi Közlöny. 2002; **52**, 1314-1333.
- 2- Patented Medicine Prices Review Board: Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/BIA-may0738LVV-5282007-5906.pdf> letöltve: 2008. április 10. . 2007.
- 3- Abrams, P., Blaivas, J. G., Stanton, S. L., és *mtsai*. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1988; **114**, 5-19.
- 4- Abrams, P., Cardozo, L., Chapple, C., és *mtsai*. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. Int J Urol. 2006; **13**, 692-698.
- 5- Alhasso, A. A., McKinlay, J., Patrick, K., és *mtsai*. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006, CD003193.
- 6- Anderson, R., Mobley, D., Blank, B. et al. . Oxybutynin Study Group. Once daily controlled versus immediate release oxybutynin J Urol 1999; **161**, 1809-1815.
- 7- Appell, R. A., Sand, P., Dmochowski, R., és *mtsai*. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT Study. Mayo Clinic proceedings. 2001; **76**, 358-363.
- 8- Baigrie, R. J., Kelleher, J. P., Fawcett, D. P., és *mtsai*. Oxybutynin: is it safe? Br J Urol. 1988; **62**, 319-322.
- 9- Banyó, T., Majoros, A., Simon, Z. Módszertani levél Magyar Urológia 2004; **16**, 243-260.
- 10- Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., és *mtsai*. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; **50**, 683-691.
- 11- Cardozo, L., Lisec, M., Millard, R., és *mtsai*. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. J Urol. 2004; **172**, 1919-1924.
- 12- Chapple, C., Khullar, V., Gabriel, Z., és *mtsai*. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2005; **48**, 5-26.
- 13- Chapple, C., DuBeau, C., Ebinger, U., és *mtsai*. Darifenacin treatment of patients \geq 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. Curr Med Res Opin. 2007; **23**, 2347-2358.
- 14- Chapple, C., Steers, W., Norton, P., et al. . A pooled analysis of three phase III studies to investigate the efficacy, tolerability and safety of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist, in the treatment of overactive bladder. . BJU Int. 2005; **95**, 993-1001.
- 15- Chapple, C. R., Arano, P., Bosch, J. L., és *mtsai*. 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 Int. 2004; **93**, 71-77.

- 16- Chapple, C. R., Rechberger, T., Al-Shukri, S., *és mtsai.* Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int.* 2004; **93**, 303-310.
- 17- Chapple, C. R., Abrams, P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. *Eur Urol.* 2005; **48**, 102-109.
- 18- Chapple, C. R., Martinez-Garcia, R., Selvaggi, L., *és mtsai.* A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol.* 2005; **48**, 464-470.
- 19- Chapple, C. R., Cardozo, L., Steers, W. D., *és mtsai.* Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. *Int J Clin Pract.* 2006; **60**, 959-966.
- 20- Chapple, C. R., Fianu-Jonsson, A., Indig, M., *és mtsai.* Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. *Eur Urol.* 2007; **52**, 1195-1203.
- 21- Christofi, N., Hextall, A. An evidence-based approach to lifestyle interventions in urogynaecology. *Menopause Int.* 2007; **13**, 154-158.
- 22- Coyne, K., Revicki, D., Hunt, T., *és mtsai.* Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. *Qual Life Res.* 2002; **11**, 563-574.
- 23- Darkow, T., Fontes, C. L., Williamson, T. E. Costs associated with the management of overactive bladder and related comorbidities. *Pharmacotherapy.* 2005; **25**, 511-519.
- 24- Diokno, A. C., Brock, B. M., Brown, M. B., *és mtsai.* Prevalence of urinary incontinence and other urological symptoms in the noninstitutionalized elderly. *J Urol.* 1986; **136**, 1022-1025.
- 25- Drutz, H. P., Appell, R. A., Gleason, D., *és mtsai.* Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999; **10**, 283-289.
- 26- Durrant, J., Snape, J. . Urinary Incontinence in nursing homes for older people. *Age and Ageing* 2003; **32**, 12-18.
- 27- Egészségügyi, M. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. *Egészségügyi Közlöny.* 2002; **52**, 1314-1333.
- 28- Garely, A. D., Lucente, V., Vapnek, J., *és mtsai.* Solifenacin for overactive bladder with incontinence: symptom bother and health-related quality of life outcomes. *Ann Pharmacother.* 2007; **41**, 391-398.
- 29- Gaudenz, R. [A questionnaire with a new urge-score and stress-score for the evaluation of female urinary incontinence (author's transl)]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 1979; **39**, 784-792.
- 30- Getsios, D., Caro, J. J., Ishak, K. J., *és mtsai.* Canadian economic comparison of extended-release oxybutynin and immediate-release tolterodine in the treatment of overactive bladder. *Clin Ther.* 2004; **26**, 431-438.
- 31- Getsios, D., Caro, J. J., Ishak, K. J., *és mtsai.* Oxybutynin extended release and tolterodine immediate release : a health economic comparison. *Clin Drug Investig.* 2004; **24**, 81-88.
- 32- Getsios, D., El-Hadi, W., Caro, I., *és mtsai.* Pharmacological management of overactive bladder : a systematic and critical review of published economic evaluations. *Pharmacoeconomics.* 2005; **23**, 995-1006.

- 33- Glanville, J. M., Lefebvre, C., Miles, J. N., *és mtsai*. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc*. 2006; **94**, 130-136.
- 34- Guest, J. F., Abegunde, D., Ruiz, F. J. Cost Effectiveness of Controlled-Release Oxybutynin Compared with Immediate-Release Oxybutynin and Tolterodine in the Treatment of Overactive Bladder in the UK, France and Austria. *Clin Drug Investig*. 2004; **24**, 305-321.
- 35- Haab, F., Stewart, L., Dwyer, P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol*. 2004; **45**, 420-429; discussion 429.
- 36- Haab, F., Cardozo, L., Chapple, C., *és mtsai*. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. *Eur Urol*. 2005; **47**, 376-384.
- 37- Haab, F., Corcos, J., Siami, P., *és mtsai*. Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. *BJU Int*. 2006; **98**, 1025-1032.
- 38- Hampel, C., Wienhold, D., Benken, N., *és mtsai*. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology*. 1997; **50**, 4-14; discussion 15-17.
- 39- Hampel, C., Wienhold, D., Benken, N. et al. . Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol*. 1997; **32 suppl:2**, 3-12.
- 40- Hay-Smith, J., Herbison, P., Ellis, G., *és mtsai*. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, CD005429.
- 41- Hill, S., Khullar, V., Wyndaele, J. J., *és mtsai*. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006; **17**, 239-247.
- 42- Homma, Y., Paick, J. S., Lee, J. G., *és mtsai*. Clinical efficacy and tolerability of extended-release tolterodine and immediate-release oxybutynin in Japanese and Korean patients with an overactive bladder: a randomized, placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2003; **92**, 741-747.
- 43- Hu, T. W., Wagner, T. H., Bentkover, J. D., *és mtsai*. Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology*. 2003; **61**, 1123-1128.
- 44- Irwin, D. E., Milsom, I., Hunskaar, S., *és mtsai*. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006; **50**, 1306-1314; discussion 1314-1305.
- 45- Irwin, D. E., Milsom, I., Kopp, Z., *és mtsai*. Impact of overactive bladder symptoms on employment, social interactions and emotional well-being in six European countries. *BJU Int*. 2006; **97**, 96-100.
- 46- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., *és mtsai*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; **17**, 1-12.
- 47- Johannesson, M., O'Connor, R.M., Kobelt-Nguyen, G., Mattiasson, A. . Willingness to pay for reduced incontinence symptoms. *Br J Urol* 1997 **80**, 557-562.
- 48- Junemann, K. P., Halaska, M., Rittstein, T., *és mtsai*. Propiverine versus tolterodine: efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. *Eur Urol*. 2005; **48**, 478-482.
- 49- Kelleher, C. J., Cardozo, L. D., Khullar, V., *és mtsai*. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; **104**, 1374-1379.

- 50- Ko, Y., Malone, D. C., Armstrong, E. P. Pharmacoeconomic evaluation of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder. *Pharmacotherapy*. 2006; **26**, 1694-1702.
- 51- Kobelt, G., Jonsson, L., Mattiasson, A. Cost-effectiveness of new treatments for overactive bladder: the example of tolterodine, a new muscarinic agent: a Markov model. *Neurourol Urodyn*. 1998; **17**, 599-611.
- 52- Ludger, P. Epidemiologie. In: Praxisratgeber Harninkontinenz, szerk.: Höfner, K., Jonas, U., Brema: Uni-Med; 2000. p. 33-41.
- 53- Madersbacher, H. Előszó In: Inkontinencia, szerk.: Katona, F., Hamvas, A., Kaluber, A., Budapest: Medicina; 2006. p. 251-258.
- 54- Madersbacher, H. Időskori inkontinencia In: Inkontinencia, szerk.: Katona, F., Hamvas, A., Kaluber, A., Budapest: Medicina; 2006. p. 251-258.
- 55- Majoros, A., Nagy, F., Hamvas, A. et al. . A Gaudenz-test értéke a stress és az urge inkontinencia elkülönítésében az urodinamikai vizsgálatok tükrében. *Magy Urol*. 1998 **2**, 133-139.
- 56- Matányi, S., Szüle, E., Dolinszky, G., és mtsai. Inko Inform 2000/3, www.inkoforum.hu. 2000 [cited; Available from:
- 57- Mauskopf, J. A., Sullivan, S. D., Annemans, L., és mtsai. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007; **10**, 336-347.
- 58- Merisch, T., Keszthelyi, A., Hamvas, A. Az inkontinencia prevalenciája budapesti lakosok körében. *Magy Urol*. 2000; **12**, 238-241.
- 59- Milsom, I., Abrams, P., Cardozo, L., és mtsai. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 2001; **87**, 760-766.
- 60- Milsom, I., Irwin, D., . A Cross-Sectional, Population-Based, Multinational Study of the Prevalence of Overactive Bladder and Lower Urinary Tract Symptoms: Results from the EPIC Study. *European Urology Supplements*. 2007; **6** 4-9.
- 61- Moorthy, P., Lapitan, M. C., Quek, P. L., és mtsai. Prevalence of overactive bladder in Asian men: an epidemiological survey. *BJU Int*. 2004; **93**, 528-531.
- 62- Nabi, G., Cody, J. D., Ellis, G., és mtsai. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006, CD003781.
- 63- Noe, L., Becker, R., Williamson, T., és mtsai. A pharmacoeconomic model comparing two long-acting treatments for overactive bladder. *J Manag Care Pharm*. 2002; **8**, 343-352.
- 64- O'Brien, B. J., Goeree, R., Bernard, L., és mtsai. Cost-Effectiveness of tolterodine for patients with urge incontinence who discontinue initial therapy with oxybutynin: a Canadian perspective. *Clin Ther*. 2001; **23**, 2038-2049.
- 65- Oelke, M. Anamnese und klinische Untersuchung. In: Praxisratgeber Harninkontinenz, szerk.: Höfner, K., Jonas, U., Brema: Uni-Med; 2000. p. 69-71.
- 66- Oelke, M. Diagnostik. In: Praxisratgeber Harninkontinenz, szerk.: Höfner, K., Jonas, U., Brema: Uni-Med; 2000. p. 71-73.
- 67- OEP. 2007. június 1-től érvényes teljes gyógyszertörzs. <http://www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/4B623B36CDE895C0E040A8C0CB3226CD>.
- 68- OEP. Társadalombiztosítási támogatással rendelhető és kiszolgálható gyógyászati segédeszközök teljes körének 2008.04.01.-től érvényes listája http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/GYSE/ARCH%C3%8DVUM/T%C3%81MOGATOTTI%20LISTA%202008%2004%2001.XLS.

- 69- OEP. 2007. április 1-től érvényes teljes gyógyszer törzs.
<http://www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/3400AE5BF7B9509EE040A8C0CB32510C>.
- 70- OEP. Gyógyszerforgalmi adatok.
http://www.oep.hu/portal/page?_pageid=35,34923,35_10947631&_dad=portal&_schema=PORTAL#gyogyszerforgalmi letöltve: 2008. április 10.
- 71- OEP. 2006. június 1-től érvényes törzslista:
http://www.gyogyinfok.hu/magyar/jaro/szabalykonyv/torzslista/torzslista_v83_20060701.pdf.
- 72- Ouslander, J. G. Management of overactive bladder. *N Engl J Med.* 2004; **350**, 786-799.
- 73- Pentek, M., Horvath, C., Boncz, I., *és mtsai.* Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. *Osteoporos Int.* 2008; **19**, 243-249.
- 74- Perfetto, E. M., Subedi, P., Jumadilova, Z. Treatment of overactive bladder: a model comparing extended-release formulations of tolterodine and oxybutynin. *Am J Manag Care.* 2005; **11**, S150-157.
- 75- Sebestyén, A., Boncz, I., Tóth, F., Péntek, M., Gulácsi, L., Nyárády, J., . A combnyaktörések betegség-teher modellezése 2007-ben finanszírozói szemszögből. Ca és Csont, megjelenés alatt. 2008.
- 76- Shamliyan, T. A., Kane, R. L., Wyman, J., *és mtsai.* Systematic review: randomized, controlled trials of nonsurgical treatments for urinary incontinence in women. *Ann Intern Med.* 2008; **148**, 459-473.
- 77- Simon, Z., Demeter, J. Az inkontinencia osztályozása In: *Inkontinencia, szerk.: Katona, F., Hamvas, A., Kaluber, A., Budapest: Medicina Kiadó; 2006. p. 59-80.*
- 78- Steers, W., Corcos, J., Foote, J., *és mtsai.* An investigation of dose titration with darifenacin, an M3-selective receptor antagonist. *BJU Int.* 2005; **95**, 580-586.
- 79- Stewart, W. F., Van Rooyen, J. B., Cundiff, G. W., *és mtsai.* Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003; **20**, 327-336.
- 80- Stohrer, M., Murtz, G., Kramer, G., *és mtsai.* Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity--results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol.* 2007; **51**, 235-242.
- 81- Subak, L., Quesenberry, CP., Posner, SF. et al The effect of behavioral therapy on urinary incontinence:a randomised controlled trial. . *Obstetrics and gynecology.* 2002; **100**, 72.
- 82- Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., *és mtsai.* Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: John Wiley & Sons, LTD; 2000.
- 83- Thomas, T. M., Plymat, K. R., Blannin, J., *és mtsai.* Prevalence of urinary incontinence. *Br Med J.* 1980; **281**, 1243-1245.
- 84- Thuroff, J., Abrams, P., Andersson, K. E. Urinary Incontinence. *European Association of Urology Guidelines.* 2007, 1-12.
- 85- Van Kerrebroeck, P., Kreder, K., Jonas, U., *és mtsai.* Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001; **57**, 414-421.
- 86- Varadharajan, S., Jumadilova, Z., Girase, P., *és mtsai.* Economic impact of extended-release tolterodine versus immediate- and extended-release oxybutynin among commercially insured persons with overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2005; **11**, S140-149.
- 87- Wagner, T. H., Hu, T. W., Bentkover, J., *és mtsai.* Health-related consequences of overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2002; **8**, S598-607.

- 88- Wilson, L., Brown, J. S., Shin, G. P., *és mtsai*. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstetrics and gynecology*. 2001; **98**, 398-406.
- 89- Wilson, P. D., Hay-Smith, J., Nygaard, I. Adult Conservative Management. In: *Incontinence*, szerk.: Abrams, P., Cardozo, L., Khoury, S., *és mtsai*. Monaco: International Continence Society, Third International Consultation on Incontinence; 2005. p. 857-955.
- 90- Yamaguchi, O., Marui, E., Kakizaki, H., *és mtsai*. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int*. 2007; **100**, 579-587.
- 91- Zhou, Z., Jensen, G. A. Insurance claim costs for overactive bladder disorder. *Drug Benefit Trends*. 2001; **5**, 45-58.
- 92- Zinner, N., Tuttle, J., Marks, L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. *World J Urol*. 2005; **23**, 248-252.
- 93- Zinner, N., Susset, J., Gittelman, M., *és mtsai*. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M(3) selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. *Int J Clin Pract*. 2006; **60**, 119-126.

10 Mellékletek

10.1 Az inkontinencia „hagyományos“ felosztása

Az inkontinencia hagyományos felosztása során a következő kategóriákat különböztethetjük meg:

- Késztetési (urge) inkontinencia
- Stressz (terhelési) inkontinencia
- Kevert inkontinencia
- Reflex inkontinencia
- Túlfolyásos inkontinencia⁷⁷

A késztetési (urge) inkontinencia imperatív (parancsoló) vizelési inger kapcsán fellépő vizeletvesztés, mely a motoros formánál (a hólyagizomzat hyperaktivitása) nem befolyásolható, akaratlan húgyhólyagizom- kontrakció következtében lép fel. Az akaratlan izomkontrakciót kiváltó ok lehet neurogén betegség következménye (pl. az időskori nem gátolt neurogén hólyagműködés esetén), de alsó húgyúti kiáramlási akadály (obstructio) is okozhatja vagy idiopathiás (ismeretlen) eredetű is lehet. A szenzoros formánál az akaratlan, imperatív vizelési ingerekhez társuló vizeletvesztés nem párosul kimutatható hólyagizom kontrakcióval. Kiváltó oka: hólyagban lévő betegség (kő, gyulladás, daganat) esetleg pszichovegetatív faktorok.

Stressz inkontinencia: *olyan* akarattól függetlenül jelentkező vizeletvesztés, mely fizikai (tehát nem pszichés) terhelés (köhögés, tüsszentés, emelés, lépcsőn járás, stb.) hatására jelentkezik. A fizikai aktivitás hatására megemelkedett hólyagnyomás meghaladja a záróizom nyomását és a vizelet inger nélkül és akaratlan hólyagkontrakció nélkül elcseppen.

Kevert inkontinencia: A fenti két inkontinencia-típus kombinációja.

Reflex inkontinencia: A gerincvelői reflexkör rendellenes működése vagy a reflexkör agyi tudatos szabályozásának zavara miatt alakul ki. Reflex inkontinencia esetén alapvető, hogy a beteg a vizeletfolyáshoz vezető ingert nem érzi (komplett sérülés) vagy a jelentkező ingert és ezzel az akaratlan húgyhólyag-kontrakciót nem képes elnyomni (inkomplett sérülés). Tehát a vizelési inger érzésének hiánya illetve az inger elnyomásának képtelensége különbözteti meg ezt az inkontinencia formát a motoros urge inkontinenciától.

Túlfolyásos inkontinencia: Akaratlan vizeletvesztés telt húgyhólyag mellett. Oka: vizeletkiáramlási akadály (obstruktív forma) vagy a hólyagizom gyengesége, kimerültsége (funkcionális forma).

10.2 Epidemiológia

A hiperaktív hólyag szindróma prevalenciájának mérésére számos, több országra kiterjedő vizsgálatot végeztek. Az inkontinencia átlagos prevalenciáját különböző nemzetközi statisztikák nőknél 4.6-58.5 %, férfiaknál 1,6-24 % között adják meg⁵². Hampel és munkatársai 1954 és 1995 között publikált 48 inkontinencia prevalencia vizsgálat eredményét dolgozták fel³⁸.

A 48 megvizsgált közleményben az inkontinencia meghatározásának három definícióját alkalmazták:

1. Definíció: bármely akaratlan vizeletvesztés a felmérés időpontjához viszonyítva az elmúlt 12 hónapon belül. Ezzel a módszerrel a prevalencia átlaga 40,5%-nak adódott (12,0-53,0)²⁴

2. Definíció: több mint két akaratlan vizeletvesztés az anamnézisben. Ezzel a módszerrel a prevalencia átlaga 14,0%-nak adódott (4,5-37,0)⁸³

3. Definíció: Az ICS 1988-as meghatározása. Ezzel a módszerrel a prevalencia átlaga 23,5%-nak adódott (12,0-44,0)³

A negyvennyolcból harminchárom egyéb vizsgálatban, amelyek kérdőíves felméréseken illetve interjú alapú panaszfelméreken alapultak szignifikánsan nagyobb betegpopulációt (átlag 1500 fő, 267-18.000) vizsgáltak, szemben 15 más felméréssel (átlag:920 fő, 110-7450), ahol az interjú vagy kérdőív mellett egyéb, informatívabb validált módszert (pl. betegvizsgálat) is alkalmaztak a panaszfelmérekre. A vizsgált elemzések földrajzi megoszlás (Egyesült Államok, Egyesült királyság, Szingapur, Pakisztán, Új Zéland, Tunézia, Japán) és az információ nyerés típusa alapján(kérdőív vagy kérdőív + vizsgálat) is feldolgozásra kerültek. Definíció „1” alkalmazásakor nők esetében az átlagos inkontinencia arány 40.5 % (12-53), férfiak esetében 15 % (5-24) volt. Ezzel szemben „2”. típusú definíció alkalmazásakor ritkábban tapasztaltak inkontinenciát, átlagosan 14 % -ban (4.5-37) nőkben illetve 4.6 % -ban (1.6-22) férfiakban. „3” típusú definíció esetén átlagosan 23.5 % -ban (12-44) fordult elő inkontinencia a női nemben. Az Egyesült Államokbeli felmérésekben így rosszabb kontinencia arányokat tapasztaltak (átlagosan 37 % inkontinencia gyakoriság nőknél és

átlagosan 19 % inkontinencia arány férfiaknál), mint az európai (26 vs 24 %), vagy Nagy Britanniai (28.7 vs 4.4 %) vizsgálatokban, az eltérést azonban a különböző módszertan is magyarázhatja.

A csak kérdőíveket alkalmazó vizsgálatokban átlagosan 29.5 % (8-53 %), a kérdőíveken kívül, további egyéb validált klinikai tesztek is használt vizsgálatokban átlagosan 23.5 % (4,6-90%) inkontinens beteg fordult elő. Tehát a csak kérdőíves módszerekkel végzett inkontinencia prevalencia felmérés (a legtöbb vizsgálat így készül) a célpopuláció valószínű felülbecsléshez vezet.

Korcsopontonként is eltérőek a gyakorisági adatok. A 17-24 éves korosztályból 51-52 % (1327-4200 vizsgált beteg) említ sporadikus stressz inkontinenciát, de rendszeres vizeletvesztésről csak 5-16 % számolt be. A 30-60 év közötti nők esetében 14-41 %-os, a 60 év feletti hölgyek esetében 4.5-44 %-os (átlag:23,5 %) inkontinencia gyakoriságot találtak. A jelentős eltérés magyarázata az lehet, hogy különböző módon próbálták mérni az inkontinencia prevalenciáját és egyes módszerek például kérdőív vagy interjú magasabb prevalenciát mutatnak, mint a betegvizsgálattal is kiegészített felmérések.

A fizikális vizsgálattal (hüvelyi vizsgálat) kimutatható inkontinencia arány szignifikánsan alacsonyabb (17.5+/-12.6) volt, mint a csak kérdőíves módszerrel vagy interjú felméréssel becsült inkontinencia arány (31.5+/-13.8%)³⁹

Az USA-ban kb 12-20 millió ember érintett és egyes felmérések szerint az orvoshoz forduló betegek 44 %-nak van ilyen jellegű problémája³⁸.

A betegség incidenciája nemtől függetlenül emelkedik az életkorral, átlagosan 1-11% / év, valószínűleg a mérőmódszerek különbözőségével magyarázható a jelentős különbség. Fiatalabb betegeknél a stressz inkontinencia, idősebb korosztályban a késztetéses és a kevert forma a gyakoribb. Az inkontinens, hyperkatív hólyagszindrómás betegek között nőkben a hyperkatív hólyag aránya 22%, férfiakban 73%. Kortól és nemtől függetlenül az inkontinencia előfordulási gyakorisága kórházakban illetve idősotthonokban 22-90 (átlag:55,7%+/-25.13%). A hyperaktív hólyagszindróma prevalenciája európai és USA-beli vizsgálatok alapján kortól függetlenül átlagosan kb 16%-nak adható meg és a betegek kb 37%-nak inkontinens panasza is van (késztetéses inkontinencia)⁵².

A hyperkatív hólyagszindróma felmérést végző legnagyobb beteglétszámú vizsgálatban, az EPIC vizsgálatban 19165, 18 év feletti nőt illetve férfit kérdeztek telefon interjú segítségével. A vizsgálatot öt országban (Kanada, Németország, Svédország, Olaszország, Egyesült Királyság) végezték. A felmérés 2005-ben készült és az OAB definíciójaként az ICS 2002-ben bevezetett terminológiáját alkalmazták. Az OAB prevalenciáját Irwin és mtsai telefon interjú vizsgálatuk eredményeképpen mindkét nemben azonosnak, átlagosan 11,8 %-nak találták (nők:12,8 %, férfiak:10,8 %) és a gyakoriság nemtől függetlenül emelkedett az életkorral⁴⁴.

A 75 év feletti korosztályban az állapot előfordulási gyakorisága 30-40 % között mozog. A hyperaktív hólyagszindrómás betegek között az úgynevezett „száraz forma” (inkontinencia nélküli) gyakoribb a férfiak körében, míg a „nedves forma” (inkontinenciával társuló) nőknél észlelhető gyakrabban. Az említett felmérésben urge inkontinenciával társult OAB szindróma a nők felében, a férfiak 28, 7 %-ban fordult elő.

A NOBLE vizsgálatban az Egyesült Államokban 18 év feletti lakosságát reprezentáló 5204 felnőttet vizsgáltak a hiperaktív hólyagszindróma gyakoriságát illetően. A felmérés módja validált telefoninterjú volt. A hyperaktív hólyagszindróma prevalenciája férfiakban 16 %, nőkben 16,9 % volt. Az OAB „száraz” formája itt is gyakoribb volt a férfiak körében. Kísérő urge inkontinencia nőknél a korral párhuzamosan emelkedve 2-19 %, férfiakban 0,3-8,9 %-ban fordult elő⁷⁹

Milsom és mtsai 2001-ben hat európai országban (Franciaország, Németország, Olaszország, Spanyolország, Svédország és Nagy Britannia) végeztek OAB prevalenciájának felmérése céljából vizsgálatot, amely során a következő definíciót alkalmazták: 8-nál több vizeletürítés /24 h, „urgency” +/- urge inkontinencia^{xxiv} .. Felmérésük során 16 776 betegnél történt telefon vagy direkt interjú A vizsgált populáció 40-74 éves volt. Az átlagos prevalencia 16,6 % volt. A legritkább megjelenést (nők:13, férfiak: 11 %) Franciaországban, a leggyakoribb előfordulást (férfiak:20, nők:24 %) Spanyolországban tapasztalták. A leggyakoribb tünet a gyakori vizelés (85%), majd a parancsoló vizelési ingerek előfordulása (az esetek 54 %-ban) végül az urge inkontinencia (36 %) voltak⁵⁹. A felmérésből kiderült, hogy csak a panaszosok

^{xxiv} Klinikai vizsgálatok során általában a napi 8-nál több vizeletürítést tekintik kórosnak (beválasztási kritérium) és napi legalább egy „urgency” (parancsoló vizelési inger) vagy egy urge inkontinens epizódnak is jelen kell lennie

60 %-a fordult orvoshoz és csak 27 %-a kapott valamilyen kezelést. Az életkor és a szindróma összefüggését mutatja az a vizsgálat is, ahol 40 és 64 év közötti betegcsoportnál végeztek direkt és telefoninterjú segítségével felmérést öt európai országban. A megkérdezettek 32 %-nak (1272 beteg) volt hyperaktív hólyagszindrómája (ICS definíció)⁴⁵. 1998-ban Ázsiában 11 országban 2369 betegnél (férfi) végeztek kérdőív alapú prevalencia felmérését. A megkérdezettek 29,9 %-nak volt OAB szindrómája (több mint 8/nap vizeletürítés, „urgency” és +/-urge inkontinencia), 13 %-nak urge inkontinens panasza. A betegek életkora 18 és 70 év között változott. A prevalencia a korrallal itt is növekedett, 70 év felett 69 % volt az előfordulási gyakoriság⁶¹

46. Táblázat A hyperaktív hólyagszindróma gyakoriságát felmérő legfontosabb nemzetközi vizsgálatok

Szerző, évszám és folyóirat	Inkontinencia gyakoriság (%)	Ország	Esetszám	Felmérés módja
Milsom et al, BJU Int 2001	16.6	Franciaország, Spanyolország, Olaszország, Németország, Svédország, Egyesült Királyság	16 776	Interjú (telefon és direkt)
Irwin et al, BJU Int 2005	32 %	Franciaország, Spanyolország, Olaszország, Németország, Svédország, Egyesült Királyság	1272	Interjú (telefon vagy direkt)
Moorthy 2004, BJU Int	29,9	11 ázsiai ország	2369 (csak férfi)	kérdőív
Stewart World J Urol 2003	16-16,9 (ffi-nő)	USA	5204	Telefon interjú

Szerző, évszám és folyóirat	Inkontinencia gyakoriság (%)	Ország	Esetszám	Felmérés módja
Irwin, Eur Urol, 20061	11.8	Kanada, Németország, Svédország, Egyesült Királyság Olasz ország	19165	Telefon interjú
Hampel et al. Urology 1997, Eur Urol 1997	4,6-58.5	USA, Európa, Egyesült Királyság, Ázsia, Tunézia, Új Zéland	48 prevalencia vizsgálat adataiból	Interjú Kérdőív Vizsgálat

Az Inkontinencia Magyarországon

A hiperaktív hólyag szindróma prevalenciája hazánkban nem ismeretes. Magyarországon nincsenek pontos statisztikai adatok az inkontinencia és különösképpen az urge (késztetési) inkontinencia illetve a hiperaktív hólyagszindróma gyakoriságát illetően.

Hazánkban az INKO Forum szervezésében 2001-ben országos felmérés történt a nők vizeletinkontinenciájának felmérésére. 35 448 tizennyolc év feletti nőt kérdeztek vizelettartással kapcsolatos panaszairól. A kérdéseket a nemzetközileg is elismert, de elsősorban a német nyelvterületen alkalmazott Gaudenz^{xxv} féle inkontinencia kérdőív²⁹ alapján állították össze. Ez a kérdőív viszonylag jól felismeri a stressz inkontinens panaszokat, azonban a késztetési inkontinenciát erősen túlbecsüli. Stressz inkontinencia esetén a kérdőív jól használható, de urge inkontinencia esetén kevésbé alkalmazható⁵⁵. A megkérdezettek 56%-ának voltak inkontinens panaszai, azonban csupán 36% vallotta magát inkontinensnek. Bár a kérdőívre kapott válaszokból az inkontinencia formái pontosan nem állapíthatók meg, úgy tűnik, hogy a leggyakoribbak a kevert jellegű, majd a stressz típusú,

^{xxv} A Gaudenz féle inkontinencia kérdőív az urge és stressz panaszokra kérdez rá, a panaszok alapján pontoz és a végén a pontszámok alapján ad diagnózist: urge, stressz vagy kevert inkontinencia. Majoros és munkatársai (1998) szerint az urge inkontinenciát erősen túlbecsüli. Pozitív prediktív értéke 21%.

végül a késztetéses panaszok^{xxvi}. A kor előrehaladtával mind az inkontinencia, mind a hyperkatív hólyagszindróma gyakorisága növekszik. (Inko Inform 2002/1^{xxvii}, 2000-ben ugyancsak az Inko Informban jelent meg egy felmérés, melyben Pápán és környékén élő 18 év feletti nőket kérdeztek kérdőíves módszerrel vizeletinkontinens panaszaikról. A megkérdezettek 30 éves kor alatt 40 %-ban 51 és 65 év között 68 %-ban említettek inkontinens panaszokat, az alkalmi eseteket leszámítva a vizeletinkontinencia a különböző korcsoportokban 4% és 38 % között fordult elő⁵⁶

Az alkalmi panaszokat is beleértve a vizeletinkontinencia előfordulása 55-60% volt, az alkalmi panaszokat nem számítva ez az arány 15-20 % között mozog. Amennyiben ezeket az adatokat a nemzetközi vizsgálatok adataival összevetjük, illetve a hazai népességre vonatkoztatjuk, akkor kb 4-500 ezer panaszossal (az alkalmiakat is beleértve) számolhatunk.

Merisich és mtsai által Budapesten elvégzett felmérés során 1000 véletlenszerűen kiválasztott férfit illetve nőt kérdeztek arról, hogy voltak – e már vizelettartási zavarai. A megkérdezettek átlagéletkora 56,4 év volt. A válaszarány 54,7 % volt. A nők 56 %-a, a férfiak 12%-a számolt be inkontinens panaszokról, de csupán a válaszolók 30%-a fordult orvoshoz panaszaiával⁵⁸

^{xxvi} A kérdőívre adott válaszokból pontos diagnózisok nem adhatók meg, ahhoz mindeképpen szükséges az orvosi vizsgálat

^{xxvii} Az Inko Forum lapja

10.3 A hyperaktív hólyagszindróma demográfiai jellemzői a nemzetközi szakirodalom alapján

Három nagybetegszámú, különböző földrajzi területen Európában^{59, 60, 79} és Ázsiában⁶¹ elvégzett hiperaktív hólyag szindróma prevalencia felmérés ismeretes jelenleg.

Bár az előfordulási gyakoriságot illetően különbségek észlelhetők (lásd epidemiológiai fejezet) az egyes régiók között, úgy tűnik a 18-50 év közötti korosztályban az OAB prevalenciája és életkor között nincs szignifikáns összefüggés, azonban 50 év felett a hiperaktív hólyagszindróma és az „urge” inkontinencia előfordulási gyakorisága nemtől függetlenül, az életkorral párhuzamosan növekszik. Míg a 40-45 év közötti korosztályban, Európában mindkét nemben 10% alatti az OAB prevalenciája, addig 70 év felett mindkét nemből meghaladja a 20, 75 év felett pedig a 30%-ot. Az Egyesült Államokban még a 35-44 éves korosztályban is csupán 10 % körül marad a hiperaktív hólyagszindróma prevalenciája, de 65 év felett mindkét nemből eléri a 30 %-t. Az ázsiai felmérésben a 18-50 éves korosztályban a prevalencia 20-30 % között mozog, azonban 70 év felett 50 % fölé emelkedik. Az inkontinenciával is társult hiperaktív hólyagszindróma előfordulása ritkább és elsősorban nőkben észleljük. Hasonlóképpen a „száraz” formához az inkontinenciával nem kísért formához, az urge inkontinencia prevalenciája mindkét nemből emelkedik az életkorral. A nőknél már korábban (35 éves kortól), férfiaknál csak később (55 éves kortól) tapasztalható nagyobb mértékű prevalencia emelkedés^{61, 77, 79, 89}.

A „Veneto Tanulmány” szerint 80 év felett nincs különbség a nemek között az állapot gyakoriságát illetően. 80-84 év közötti korcsoportban a férfiak 22 %-a, a nők 23,9%-a számolt be inkontinenciáról⁵⁴ Az időskori gyakoribb megjelenés okai lehetnek: a vizelettároló funkciók tudatos, akaratlagos agyi szabályozásának koraal járó csökkenése, elsősorban nőknél a menopausa után bekövetkező hormonhiány miatt kialakuló általános nyálkahártya és genitális atrophia^{xxviii} előfordulása, továbbá férfiaknál a nehezített vizeletürítés miatt kialakult hólyagingerlékenység.

^{xxviii} A nemi szervek illetve a nemi szervek nyálkahártyáinak sorvadása

10.4 A késztetéses inkontinencia, hiperaktív hólyagszindróma nem gyógyszeres terápiás lehetőségei

Életmód változtatás

Viselkedésterápia

Medencefenéki izomzat tréningje

Elektrostimuláció

Kiegészítő eljárások, segédeszközök

Sebészi eljárások^{9, 89}

Életmód változtatás: átfogó tanulmányok igazolják, hogy az életmód változtatás jelentősen javíthatja a késztetéses inkontinencia vagy a hiperaktív hólyagszindróma tüneteit. A csökkentett folyadékbevitel önmagában segíthet a betegek tüneteiben. A kávéfogyasztás csökkentése szerepet játszhat a késztetéses inkontinencia / hiperaktív hólyagszindróma kezelésében, de a bizonyítékok ellentmondóak. A testsúlycsökkentés szintén jótékony hatású lehet^{9, 89}.

Viselkedésterápia: A viselkedésterápia két részből áll és hiperaktív hólyagpanaszok, urge illetve kevert inkontinencia kezelésében lehet hatásos. Jól együttműködő beteg esetén hólyagtréninget (vizelési tréninget) alkalmazhatunk, melynek célja a hólyagkontroll javítása és a vizelések közötti időtartam meghosszabbítása így a vizelések számának csökkentése. A tréning során a vizelési folyamat és a hiperaktív hólyagműködés fiziológiájának ismertetése után a beteget megtaníttjuk a késleltetett vizeletürítés technikájára. Vizelési inger jelentkezésekor a beteg nem megy a mellékhelyiségre, hanem záróizmait összehúzza várja míg az inger lecsendesedik és csak ekkor üríti ki hólyagját. Eredményes kezelést követően akár hetente 20 perccel is sikerül növelni a vizelések közötti időtartamot. A tréning fontos része a vizelési napló, melyből a folyadékbevitel és vizeletkiválasztás ellenőrzése mellett a vizeletürítések számát és a köztük eltelt időt is láthatjuk. Utóbbi két információ a beteg számára a tréning során pozitív visszajelzésként is szolgál és növeli a kezelés hatékonyságát. A tréning előfeltétele a normális tónusú, tudatosan szabályozható, jó akaratlagos kontrakciós képességgel bíró záróizom-működés. Az idős betegek 30 %-a önállóan már nem képes a záróizom akaratlagos összehúzására, ezért ilyen esetben a vizelési tréning előtt a záróizom-

működés rehabilitációját elősegítő fizioterápiára is szükség van. A hólyagtréning hatékonyságát vizsgáló tanulmányok metaanalízise igazolta, hogy a késztetéses inkontinencia kezelésében a hólyagtréning sokkal effektívebb mint a placebo. Hat héttel a kezelés után a betegek felénél az inkontinens epizódok száma 50%-al csökkent, 30% pedig panaszmentes lett. Anticholinerg kezeléssel kiegészített hólyagtréning hatékonyabb, mint a hólyagtréning önmagában végezve^{5, 21, 76, 89}

Mentálisan rosszabb állapotú, nem kooperáló betegnél a toalett tréning lehet eredményes. Ennek lényege, hogy a betegnek a vizelési naplóból megismert vizelési időközöket figyelembe véve, a nem kontrolálható vizelési inger előtt el kell mennie a mellékhelyiségre hólyagját kiürítenie. Ez a technika rosszabb általános állapotú betegek esetén akár ápoló személyzet segítségével (figyelmezteti a beteget a vizeletürítésre) is végezhető. A módszer az inkontinens epizódok számát 40 %-al is csökkentheti. Mellékhatás előfordulásával nem kell számolni^{21, 76, 89}

Medencefenéki tréning programok: A medencefenéki izomzatot erősítő tréningek (Kegel-féle gyakorlatok) a húgycső körüli izomzat kontrakciós erejét javítják. Bizonyított, hogy a gáti izomzat kontrakciója javítja a húgycső zárófunkcióját, melynek következtében az akaratlan vizeletvesztés megelőzhető. Igazoltan hatékony a stressz és a kevert inkontinencia kezelésében, de nincs elég bizonyíték arra, hogy az urge inkontinenciában is eredményes lenne^{5, 89}

A **biofeedback:** a módszer lényege, hogy a beteg a hólyag és/vagy a medencei izmok működéséről vizuális vagy egyéb módon érzékelhető jelek formájában informálódik és így a rosszul betanult reflextevékenységek újra taníthatók vagy korigálhatók. Stressz és urge inkontinencia kezelésében ajánlott^{76, 89}

Elektrostimuláció: Az elektromos kezelés azoknál a betegeknél ajánlott, akiknél gyenge a medencefenéki izomzat kontrakciós ereje. Nincs elég adat arra vonatkozóan, hogy az elektrostimuláció önmagában hatékony lenne a gyakori vizelésre, a késztetéses panaszokra valamint a gyakori éjszakai vizeletürítésre. Az elektrostimuláció célja kettős: javítani a medencefenéki izomfunkciót (stressz inkontinencia) és csökkenteni a hólyagizomzat hyperaktivitást (urge inkontinencia). Az elektrostimulációnak két fő formája ismeretes. A hüvelybe vagy a végbélbe helyezett elektródákon keresztül vagy a penisre illetve a clitorisra

helyezett gyűrű és tapadóelektródákon keresztül ingerelhetjük az érző idegeket, mely a hólyagizomzat elernyedéséhez és a medencefenéki izomzat fokozott kontrakciójához vezethet^{21, 76, 89}

Sebészi kezelési módok: Csökkent hólyagkapacitás esetén hólyagnagyobbítás végezhető kirekesztett bélszakasz alkalmazásával. A műtét sok szövődmény lehetőségével jár, így csak legvégső esetben, más kezelési módszer eredménytelensége esetén javasolható.

Kiegészítő kezelések, segédeszközök:

Gyógyászati segédeszköz alkalmazása csak más kezelésre alkalmatlan, rossz általános állapotú, vagy idős immobilis betegeknél javasolt. Ezen esetekben az inkontinencia nem szüntethető meg (betét, nadrágpelenka, condom urinal) vagy csak más kellemetlenséggel járó vizeletelvezetéssel (állandó húgycső vagy hason keresztül bevezetett hólyagkatéter) váltható ki. A segédeszközök alkalmazása a beteg szociális és társadalmi életében további elszigetelődéshez vezet. Javítja az életminőséget, ha az inkontinencia más módon nem kezelhető, ezért jó indikációval használva értékes, nélkülözhetetlen kellékei ezen betegcsoport kezelésének. Amennyiben a beteg húgyhólyagja visszamaradó vizelet nélkül kiürül és más kezelés nem lehetséges, akkor betét viselése javasolt. A nagyobb szövődmény arány miatt katéter alkalmazásához csak legvégső esetben szabad folyamodni.

10.5 Hazánkban nem kapható, illetve hiperkatív hólyag szindróma kezelési indikációval nem rendelkező gyógyszerek

Az **atropint** szisztémás mellékhatásai miatt ritkán alkalmazzák^{xxix} a hiperkatív hólyag szindróma (urge inkontinencia) kezelésében. Azonban neurogén eredetű hiperkativitás kezelésében az intravesicalisan (húgyhólyagba adott) adott atropin szisztémás mellékhatások nélkül hatékony lehet a hólyagkapacitás növelésében.

A **tropium chlorid** nem szelektív muszkarin receptor blokkoló. Nem lép át a vér-agy gáton, így a kognitív funkciókat nem befolyásolja. Hosszú felezésű idejű, naponta 20 mg-os adagban hatékony a hiperaktív hólyagpanaszok, késztetési inkontinencia kezelésében. Mind a nem neurogén, mind a neurogén eredetű hiperaktív hólyagpanaszok kezelésében hatékonyan bizonyult^{xxx}.

Kalcium csatorna blokkolók^{xxxi}: A muszkarin receptorok aktiválása kalcium ionok segítségével történik. A sejten kívüli kalcium koncentráció csökkentésével vagy a sejtmembránon keresztüli kalcium transzport blokkolásával a hólyag izomzat aktivációja csökkenthető és így a hiperaktív hólyagra jellemző tünetek javíthatók. Nincs elegendő tudományos bizonyíték a hypothesis igazolására, randomizált, placebokontrollált vizsgálattal nem sikerült igazolni a nimodipin kedvező hatását a hiperkatív hólyagműködés kezelésében.

Antidepresszánsok (depresszió kezelésére adott gyógyszerek)^{xxxii}: számos gyógyszer hatékonyságát vizsgálták a hiperkatív hólyagműködés kezelésében, de általánosságban csak az **imipramin** használata terjedt el. Az imipramin komplex farmakológiai hatású gyógyszer jelentős szisztémás anticholinerg hatással. Az ajánlott dózisa naponta 50-150 mg. Csupán kevés, alacsony minőségű tanulmány igazolta a szer hatékonyságát a hiperkatív hólyag kezelésében. Ennek megfelelően, nem elsővonalbeli, esetenként válaszható kezelésként ajánlják. Éjszakai ágybavizelés kezelésében hatékonysága jól dokumentált és indikációja van.

^{xxix} Hazánkban nem alkalmazzák, mivel ebben az indikációban nincs regisztrálva.

^{xxx} Hazánkban nincs törzskönyveztve.

^{xxxi} Hazánkban a szer ezzel az indikációval nem került törzskönyvezésre.

^{xxxii} Hazánkban a szer ezzel az indikációval nem került törzskönyvezésre.

Alpha adrenoreceptor antagonisták: Ezen gyógyszercsoport képviselői (alfuzosin, doxazosin, prazosin, terazosin, tamzulosin)^{xxxiii} a hólyagnyakon található alpha receptorok blokkolása révén javítják a kifolyási ellenállást. Elsősorban férfiak esetén, a jóindulatú prosztata megnagyobbodás (hypertrophia) okozta vizelet ürítési zavarok kezelésére szolgálnak. Kevés a randomizált, kontrollált vizsgálat a hatékonyság megítélésére. Hazánkban kapható és prosztatanagyobbodás kezelésére törzskönyvezett gyógyszerek⁸⁹.

Béta adrenoreceptor agonisták:^{xxxiv} a húgyhólyag izomzatban elhelyezkedő béta receptorok stimulációja a hólyag izomzat relaxációjához vezet, így javítja a hiperkatív hólyagműködés tüneteit. Csak kevés, és elégtelen minőségű tudományos evidencia áll rendelkezésre. A terbutaline és a salbutamol alkalmazását szisztémás mellékhatásaik és nem egyértelműen bizonyított hatékonyságuk miatt csak választható terápiás opcióként javasolják.

Prostaglandin szintézis inhibitorok:^{xxxv} Prostaglandin hatására a húgyhólyag izomzat kontrakciója következik be, ennek alapján a prosztaglandin szintézis gátlása a hiperkatív hólyagtevékenység eredményes kezeléséhez vezethet. Az irodalomban eddig csupán kevés tanulmány vizsgálta az indomethacin és a flurbiprofen hatékonyságát a hiperkatív hólyagműködés kezelésében és a kevés tapasztalat hiányában csak opcionálisan ajánlják.

Vasopressin analóg szerek:^{xxxvi} A desmopressin hatékonyságát a gyermekkori ágybavizelés illetve a felnőttkori gyakori vizelés (fokozott vizeletkiválasztás következményeként) kezelésében magas evidencia szintű vizsgálatok igazolták és a kedvező eredmények alapján erősen ajánlják az előbbi panaszok kezelésére. Hiperaktív hólyag szindróma / urge inkontinencia kezelésében önmagában nem ajánlott⁸⁹

Ösztrogének:^{xxxvii} az urogenitalis atrophia kezelése, a húgyhólyag irritabilitás csökkenését eredményezi. Menopausában a hiperkatív hólyagműködés alternatív kezelési módja lehet.

^{xxxiii} Hazánkban a szer ezzel az indikációval nem került törzskönyvezésre.

^{xxxiv} Hazánkban ilyen indikációval nincs törzskönyvezve

^{xxxv} Hazánkban ilyen indikációval nincs törzskönyvezve

^{xxxvi} Hazánkban ilyen indikációval nincs törzskönyvezve

^{xxxvii} Hazánkban ilyen indikációval nincs törzskönyvezve

Egyéb gyógyszerek: A *baclofen* direkt harántcsíkolt izomlazító hatása miatt eredményesen alkalmazható a spasticus záróizom-működéssel járó neurogén kórképekben. A kifolyási ellenállás csökkentésével másodlagosan javíthatja a hiperaktív hólyagműködés tüneteit. A kevés hatékonyságot igazoló vizsgálat alapján legfeljebb csak alternatív kezelésként javasolhatók a neurogén hólyaghiperaktivitás kezelésében. A *capsaicin* és *resiniferatoxin*^{xxxviii} intravesicalis instillatio (húgyhólyagba adva) formájában alkalmazhatók és a hyperkatív hólyag kezelésében azonos hatékonyságot mutatnak, de csak egyéb kezelés eredménytelensége esetén, mint alternatív gyógyszeres lehetőségek ajánlottak. A *botulinum toxin*^{xxxix} gátolja az acetylcholin felszabadulást az idegvégződéseken és így az ideg-izom ingerület átvitelt. Hét altípusa ismeretes, közülük az urológiai gyakorlatban az A (Botox, Dysport) és a B (Myobloc) szerotípust alkalmazzák. Számos közlemény igazolta a húgyhólyag izomzatba fecskendezett toxin hatékonyságát a neurogén és a nem neurogén húgyhólyag hyperaktivitás kezelésében. Nem elsővonalbeli kezelésként ajánlott.

A *flavoxat*^{xl} hatékonyságát 2-es szintű bizonyítékok alapján minősítették és a rendelkezésre álló adatok alapján nem javasolt a hiperaktív hólyag tünettan és az urge inkontinencia kezelésében.

A *propiverin*^{xli} napi 15 mg-os dózisban dokumentáltan jótékony hatású a húgyhólyag hyperkatívitás kezelésében.

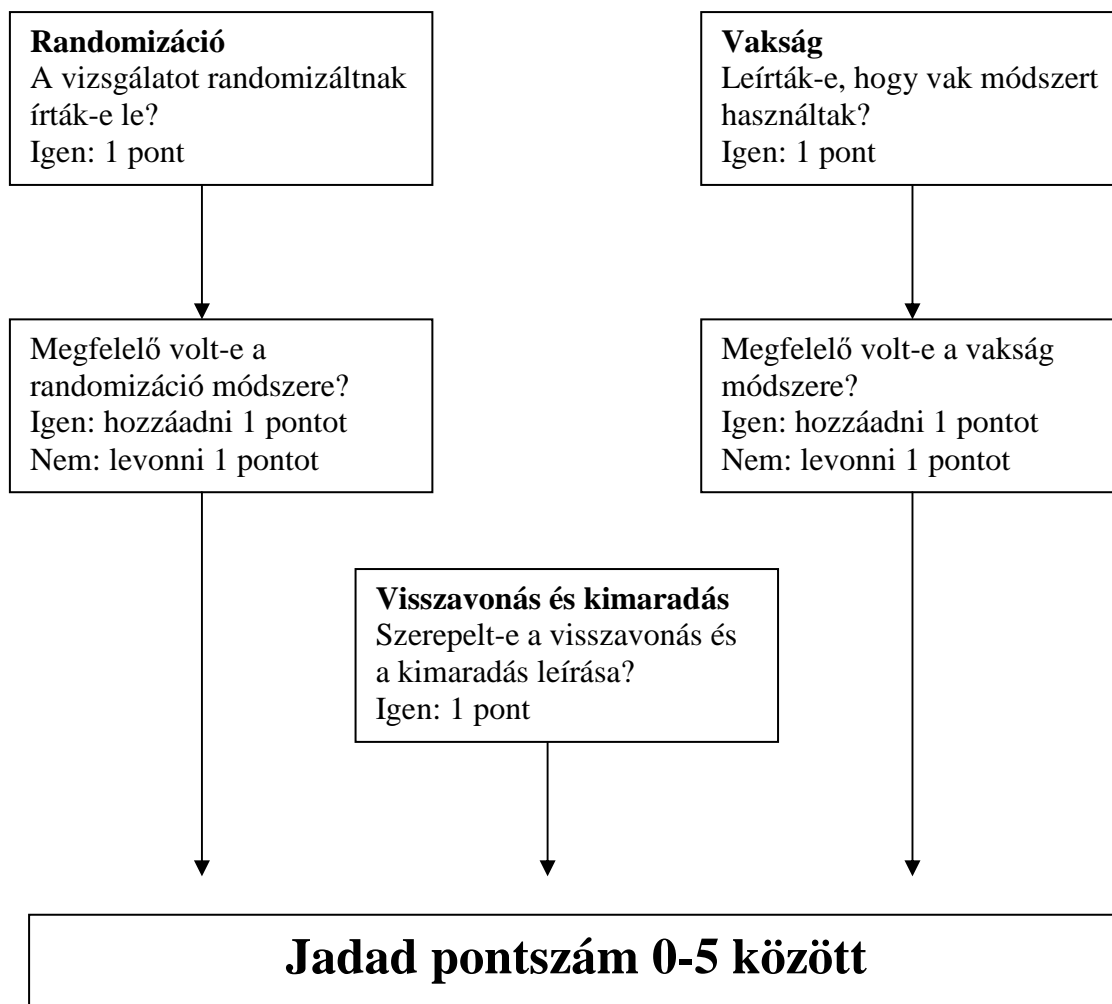
^{xxxviii} Hazánkban nem hozzáférhető.

^{xxxix} Hazánkban a fenti indikációval nincs törzskönyveztve

^{xl} Hazánkban nem kapható.

^{xli} Hazánkban nem kapható.

10.6 A vizsgálatok értékelésének módszer Jadad szerint



Forrás⁴⁶

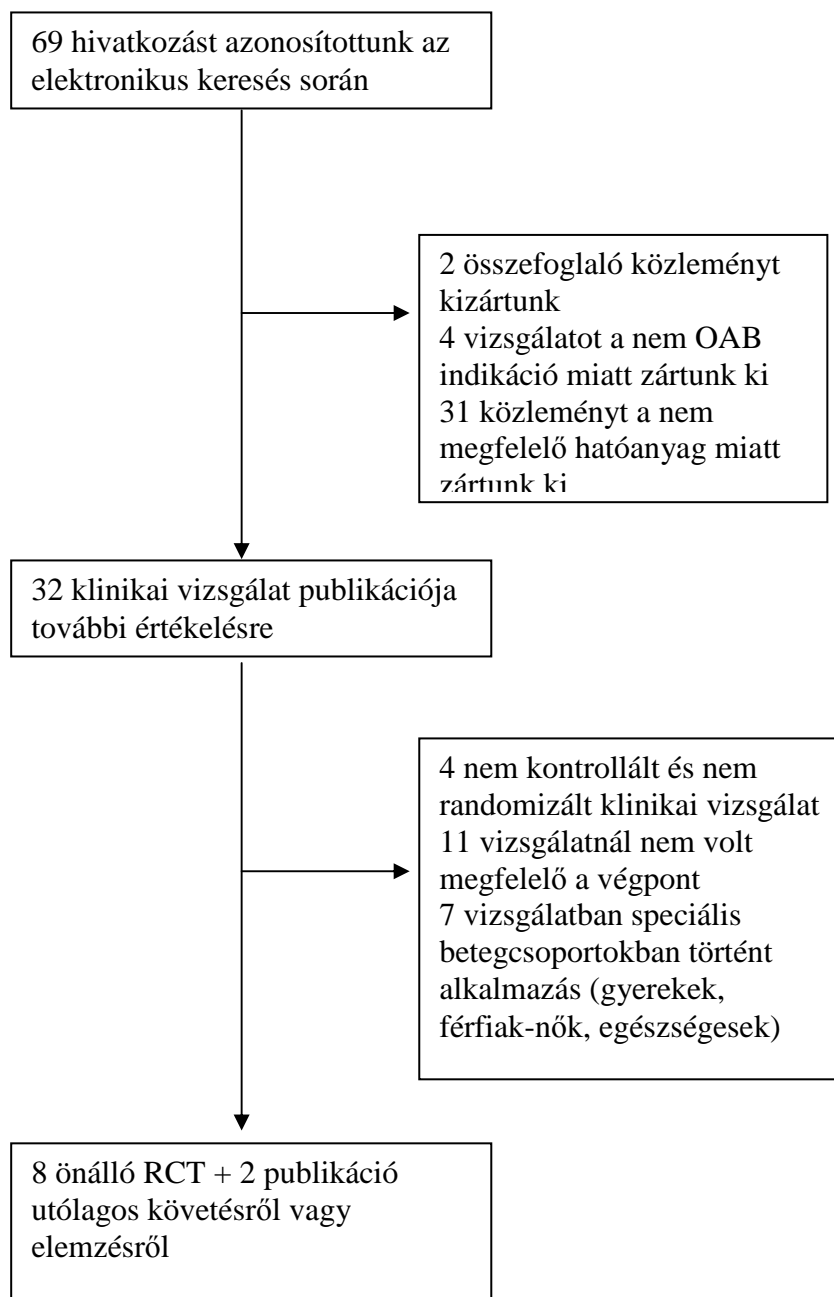
10.7 A solifenacin RCT-k keresésének találati listája

Nr.	Hivatkozás	kizárás – beválogatás oka
1.	Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Itoh N, Yokota T, Okada H, Ishizuka O, Ozono S, Gotoh M, Sugiyama T, Seki N, Yoshida M; Japanese Solifenacin Study Group. Randomized, double-blind, placebo- and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. <i>BJU Int.</i> 2007;100(3):579-87.	RCT
2.	Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar V, Rosa J, Scarpa RM, Mistry A, Wright DM, Bolodeoku J; STAR study group. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. <i>Eur Urol.</i> 2007;52(4):1195-203.	RCT, másodpublikáció
3.	Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.</i> 2007;18(7):737-41.	Meta-analízis
4.	Smulders RA, Kuipers ME, Krauwinkel WJ. Multiple doses of the antimuscarinic agent solifenacin do not affect the pharmacodynamics or pharmacokinetics of warfarin or the steady-state pharmacokinetics of digoxin in healthy subjects. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2006;62(2):210-7.	RCT, nem klinikai végpont
5.	Staskin DR, Te AE. Short- and long-term efficacy of solifenacin treatment in patients with symptoms of mixed urinary incontinence. <i>BJU Int.</i> 2006;97(6):1256-61.	Meta-analízis
6.	Cardozo L, Castro-Diaz D, Gittelman M, Ridder A, Huang M. Reductions in overactive bladder-related incontinence from pooled analysis of phase III trials evaluating treatment with solifenacin. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.</i> 2006;17(5):512-9.	Meta-analízis
7.	Kelleher C, Cardozo L, Kobashi K, Lucente V. Solifenacin: as effective in mixed urinary incontinence as in urge urinary incontinence. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.</i> 2006;17(4):382-8.	RCT, másodpublikáció
8.	Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J; for the STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. <i>Eur Urol.</i> 2005;48(3):464-70.	RCT

Nr.	Hivatkozás	kizárás – beválogatás oka
9.	Krauwinkel WJ, Smulders RA, Mulder H, Swart PJ, Taekema-Roelvink ME. Effect of age on the pharmacokinetics of solifenacin in men and women. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2005 May;43(5):227-38.	RCT, nem klinikai végpont
10.	Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM; Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. <i>Eur Urol.</i> 2005;47(3):376-84.	Nyílt vizsgálat
11.	Cardozo L, Liseć M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, Huang M, Ridder AM. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. <i>J Urol.</i> 2004;172(5 Pt 1):1919-24.	RCT
12.	Smulders RA, Krauwinkel WJ, Swart PJ, Huang M. Pharmacokinetics and safety of solifenacin succinate in healthy young men. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2004;44(9):1023-33.	RCT, nem klinikai végpont
13.	Kuipers ME, Krauwinkel WJ, Mulder H, Visser N. Solifenacin demonstrates high absolute bioavailability in healthy men. <i>Drugs R D.</i> 2004;5(2):73-81.	RCT, nem klinikai végpont
14.	Uchida T, Krauwinkel WJ, Mulder H, Smulders RA. Food does not affect the pharmacokinetics of solifenacin, a new muscarinic receptor antagonist: results of a randomized crossover trial. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2004;58(1):4-7.	RCT, nem klinikai végpont
15.	Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, Ridder A; YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. <i>BJU Int.</i> 2004;93(3):303-10.	RCT
16.	Chapple CR, Araño P, Bosch JL, De Ridder D, Kramer AE, Ridder AM. Solifenacin appears effective and well tolerated in patients with symptomatic idiopathic detrusor overactivity in a placebo- and tolterodine-controlled phase 2 dose-finding study. <i>BJU Int.</i> 2004 Jan;93(1):71-7.	RCT

10.8 Az oxybutynin, tolterodine és darifenacin RCT-k keresésének találati listája

15. ábra Az oxybutynin, a tolterodine és a darifenacin klinikai hatásosság találatainak kiválogatása, 2005 június-2008 május



Nr.	Hivatkozás	Kizárás – bevélogatás oka
1.	Lackner TE, Wyman JF, McCarthy TC, Monigold M, Davey C. Randomized, placebo-controlled trial of the cognitive effect, safety, and tolerability of oral extended-release oxybutynin in cognitively impaired nursing home residents with urge urinary incontinence. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2008;56(5):862-70.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
2.	Norris RD, Sur RL, Springhart WP, Marguet CG, Mathias BJ, Pietrow PK, Albala DM, Preminger GM. A prospective, randomized, double-blinded placebo-controlled comparison of extended release oxybutynin versus phenazopyridine for the management of postoperative ureteral stent discomfort. <i>Urology.</i> 2008;71(5):792-5.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
3.	Nevéus T, Tullus K. Tolterodine and imipramine in refractory enuresis; a placebo-controlled crossover study. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2008;23(2):263-7.	RCT, gyermekkorban
4.	Neel KF, Soliman S, Salem M, Seida M, Al-Hazmi H, Khatab A. Botulinum-A toxin: solo treatment for neuropathic noncompliant bladder. <i>J Urol.</i> 2007;178(6):2593-7; discussion 2597-8.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
5.	Mehnert U, Reitz A, Ziegler M, Knapp PA, Schurch B. Does tolterodine extended release affect the bladder electrical perception threshold? A placebo controlled, double-blind study with 4 and 8 mg in healthy volunteers. <i>J Urol.</i> 2007;178(6):2495-500.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
6.	Van Hoeck KJ, Bael A, Van Dessel E, Van Renthergem D, Bernaerts K, Vandermaelen V, Lax H, Hirche H, van Gool JD. Do holding exercises or antimuscarinics increase maximum voided volume in monosymptomatic nocturnal enuresis? A randomized controlled trial in children. <i>J Urol.</i> 2007;178(5):2132-6.	RCT, gyermekkorban
7.	Gacci M, Del Popolo G, Macchiarella A, Celso M, Vittori G, Lapini A, Serni S, Sandner P, Maggi M, Carini M. Vardenafil improves urodynamic parameters in men with spinal cord injury: results from a single dose, pilot study. <i>J Urol.</i> 2007;178(5):2040-3; discussion 2044.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
8.	Minassian VA, Ross S, Sumabat O, Lovatsis D, Pascali D, Al-Badr A, Alarab M, Drutz HP. Randomized trial of oxybutynin extended versus immediate release for women aged 65 and older with overactive bladder: lessons learned from conducting a trial. <i>J Obstet Gynaecol Can.</i> 2007;29(9):726-32.	Nyílt vizsgálat
9.	Robinson D, Cardozo L, Terpstra G, Bolodeoku J; Tamsulosin Study Group. A randomized double-blind placebo-controlled multicentre study to explore the efficacy and safety of tamsulosin and tolterodine in women with overactive bladder syndrome. <i>BJU Int.</i> 2007;100(4):840-5.	RCT, nem megfelelő hatóanyag

Nr.	Hivatkozás	Kizárás – beválogatás oka
10.	Ehren I, Volz D, Farrelly E, Berglund L, Brundin L, Hultling C, Lafolie P. Efficacy and impact of botulinum toxin A on quality of life in patients with neurogenic detrusor overactivity: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. <i>Scand J Urol Nephrol.</i> 2007;41(4):335-40.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
11.	Chertin B, Koulikov D, Abu-Arafah W, Mor Y, Shenfeld OZ, Farkas A. Treatment of nocturnal enuresis in children with attention deficit hyperactivity disorder. <i>J Urol.</i> 2007;178(4 Pt 2):1744-7.	RCT, gyermekkorban
12.	Chapple C, DuBeau C, Ebinger U, Rebeda L, Viegas A. Darifenacin treatment of patients \geq 65 years with overactive bladder: results of a randomized, controlled, 12-week trial. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2007;23(10):2347-58.	RCT
13.	Tauzin-Fin P, Sesay M, Svartz L, Krol-Houdek MC, Maurette P. Sublingual oxybutynin reduces postoperative pain related to indwelling bladder catheter after radical retropubic prostatectomy. <i>Br J Anaesth.</i> 2007;99(4):572-5.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
14.	Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, Wang J, Brodsky M. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. <i>Eur Urol.</i> 2007;52(4):1204-12.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
15.	Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar V, Rosa J, Scarpa RM, Mistry A, Wright DM, Bolodeoku J; STAR study group. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. <i>Eur Urol.</i> 2007;52(4):1195-203.	RCT, másodpublikáció
16.	Nijman RJ, Borgstein NG, Ellsworth P, Siggaard C. Long-term tolerability of tolterodine extended release in children 5-11 years of age: results from a 12-month, open-label study. <i>Eur Urol.</i> 2007;52(5):1511-6.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
17.	Weiss JP, Blaivas JG, Jones M, Wang JT, Guan Z; 037 Study Group. Age related pathogenesis of nocturia in patients with overactive bladder. <i>J Urol.</i> 2007;178(2):548-51; discussion 551.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
18.	Dmochowski R, Kreder K, MacDiarmid S, Carlsson M, Guan Z. The clinical efficacy of tolterodine extended-release is maintained for 24 h in patients with overactive bladder. <i>BJU Int.</i> 2007;100(1):107-10.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
19.	Ayan S, Topsakal K, Gokce G, Gultekin EY. Efficacy of combined anticholinergic treatment and behavioral modification as a first line treatment for nonneurogenic and nonanatomical voiding dysfunction in children: a randomized controlled trial. <i>J Urol.</i> 2007;177(6):2325-8; discussion 2328-9.	RCT, gyermekkorban
20.	Erturhan S, Erbagci A, Yagci F, Celik M, Solakhan M, Sarica K. Comparative evaluation of efficacy of use of tamsulosin and/or tolterodine for medical treatment of distal ureteral stones. <i>Urology.</i> 2007;69(4):633-6.	Nem OAB indikáció

Nr.	Hivatkozás	Kizárás – beválogatás oka
21.	Yang Y, Zhao XF, Li HZ, Wang W, Zhang Y, Xiao H, Zhang X. Efficacy and safety of combined therapy with terazosin and tolteradine for patients with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective study. <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2007;120(5):370-4.	Kombinációs terápia, férfiakon
22.	Malhotra BK, Glue P, Sweeney K, Anziano R, Mancuso J, Wicker P. Thorough QT study with recommended and supratherapeutic doses of tolterodine. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2007;81(3):377-85.	RCT, nem megfelelő végpont
23.	Armstrong RB, Dmochowski RR, Sand PK, Macdiarmid S. Safety and tolerability of extended-release oxybutynin once daily in urinary incontinence: combined results from two phase 4 controlled clinical trials. <i>Int Urol Nephrol</i> . 2007;39(4):1069-77.	Meta-analízis
24.	Reiz JL, Salem P, Darke AC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily controlled-release oxybutynin and immediate-release oxybutynin. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2007;47(3):351-7.	RCT, nem megfelelő végpont
25.	Gauruder-Burmester A, Wildt B, Tunn R. [Treatment of overactive bladder with sodium chondroitin sulphate] <i>Zentralbl Gynakol</i> . 2006;128(6):336-40.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
26.	Sand P, Zinner N, Newman D, Lucente V, Dmochowski R, Kelleher C, Dahl NV. Oxybutynin transdermal system improves the quality of life in adults with overactive bladder: a multicentre, community-based, randomized study. <i>BJU Int</i> . 2007;99(4):836-44.	Nyílt vizsgálat
27.	Song C, Park JT, Heo KO, Lee KS, Choo MS. Effects of bladder training and/or tolterodine in female patients with overactive bladder syndrome: a prospective, randomized study. <i>J Korean Med Sci</i> . 2006;21(6):1060-3.	Nyílt vizsgálat
28.	Mizushima H, Takanaka K, Abe K, Fukazawa I, Ishizuka H. Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyloxybutynin in vitro and in vivo. <i>Xenobiotica</i> . 2007 Jan;37(1):59-73.	Nem megfelelő végpont
29.	Fader M, Glickman S, Haggart V, Barton R, Brooks R, Malone-Lee J. Intravesical atropine compared to oral oxybutynin for neurogenic detrusor overactivity: a double-blind, randomized crossover trial. <i>J Urol</i> . 2007;177(1):208-13; discussion 213.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
30.	Wein AJ, Khullar V, Wang JT, Guan Z. Achieving continence with antimuscarinic therapy for overactive bladder: effects of baseline incontinence severity and bladder diary duration. <i>BJU Int</i> . 2007;99(2):360-3.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
31.	Sand PK, Goldberg RP, Dmochowski RR, McIlwain M, Dahl NV. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: a preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2006;195(6):1730-5.	RCT, nem megfelelő hatóanyag

Nr.	Hivatkozás	Kizárás – beválogatás oka
32.	Wang AC, Chih SY, Chen MC. Comparison of electric stimulation and oxybutynin chloride in management of overactive bladder with special reference to urinary urgency: a randomized placebo-controlled trial. <i>Urology</i> . 2006;68(5):999-1004.	RCT, nem megfelelő hatóanyag, nőkön
33.	Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> . 2006;296(19):2319-28.	RCT, nem megfelelő hatóanyag, férfiakon
34.	Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. <i>Eur Urol</i> . 2007;51(4):1054-64; discussion 1064.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
35.	Coyne KS, Matza LS, Thompson C, Jumadilova Z, Bavendam T. The responsiveness of the OAB-q among OAB patient subgroups. <i>Neurourol Urodyn</i> . 2007;26(2):196-203.	Nem klinikai végpont
36.	Maruyama O, Kawachi Y, Hanazawa K, Koizumi K, Yamashita R, Sugimura S, Honda S, Sugiyama Y, Saitoh T, Noto K. Naftopidil monotherapy vs naftopidil and an anticholinergic agent combined therapy for storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A prospective randomized controlled study. <i>Int J Urol</i> . 2006;13(10):1280-5.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
37.	Urinary Incontinence Treatment Network (UITN). Design of the Behavior Enhances Drug Reduction of Incontinence (BE-DRI) study. <i>Contemp Clin Trials</i> . 2007;28(1):48-58.	Nem klinikai végpont
38.	Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. <i>Urology</i> . 2006;68(2):328-32.	RCT, nem megfelelő hatóanyag, férfiakon
39.	Haab F, Corcos J, Siami P, Glavind K, Dwyer P, Steel M, Kawakami F, Lheritier K, Steers WD. Long-term treatment with darifenacin for overactive bladder: results of a 2-year, open-label extension study. <i>BJU Int</i> . 2006;98(5):1025-32.	Nyílt vizsgálat
40.	Mitropoulos D, Papadoukakis S, Zervas A, Alamanis C, Giannopoulos A. Efficacy of tolterodine in preventing urge incontinence immediately after prostatectomy. <i>Int Urol Nephrol</i> . 2006;38(2):263-8.	RCT, nem OAB indikáció
41.	Abrams P, Cardozo L, Chapple C, Serdarevic D, Hargreaves K, Khullar V; 1032 Study Group. Comparison of the efficacy, safety, and tolerability of propiverine and oxybutynin for the treatment of overactive bladder syndrome. <i>Int J Urol</i> . 2006;13(6):692-8.	RCT
42.	Anderson RU, MacDiarmid S, Kell S, Barada JH, Serels S, Goldberg RP. Effectiveness and tolerability of extended-release oxybutynin vs extended-release tolterodine in women with or without prior anticholinergic treatment for overactive bladder. <i>Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct</i> . 2006;17(5):502-11.	RCT, nem megfelelő hatóanyag, nőkön

Nr.	Hivatkozás	Kizárás – beválogatás oka
43.	Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, Schnabel F, Arnold EP, Wyndaele JJ; Propiverine Investigator Group. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity-- results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. Eur Urol. 2007;51(1):235-42.	RCT
44.	Kay G, Crook T, Rekeda L, Lima R, Ebinger U, Arguinzoniz M, Steel M. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. Eur Urol. 2006;50(2):317-26.	RCT, nem megfelelő végpont
45.	Nitti VW, Dmochowski R, Appell RA, Wang JT, Bavendam T, Guan Z; 037 Study Group. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in continent patients with overactive bladder and nocturia. BJU Int. 2006;97(6):1262-6.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
46.	Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. BJU Int. 2006;97(5):1003-6.	RCT, nem megfelelő hatóanyag, férfiakon
47.	Rackley R, Weiss JP, Rovner ES, Wang JT, Guan Z; 037 STUDY GROUP. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder-related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. Urology. 2006;67(4):731-6; discussion 736.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
48.	Kilic N, Balkan E, Akgoz S, Sen N, Dogruyol H. Comparison of the effectiveness and side-effects of tolterodine and oxybutynin in children with detrusor instability. Int J Urol. 2006;13(2):105-8.	Gyermekekben
49.	Homma Y, Koyama N. Minimal clinically important change in urinary incontinence detected by a quality of life assessment tool in overactive bladder syndrome with urge incontinence. Neurourol Urodyn. 2006;25(3):228-35.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
50.	Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol. 2006;175(3 Pt 1):999-1004; discussion 1004.	RCT, férfiakon
51.	Corcos J, Casey R, Patrick A, Andreou C, Miceli PC, Reiz JL, Harsanyi Z, Darke AC; Uromax Study Group. A double-blind randomized dose-response study comparing daily doses of 5, 10 and 15 mg controlled-release oxybutynin: balancing efficacy with severity of dry mouth. BJU Int. 2006;97(3):520-7.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
52.	Agarwal A, Dhiraaj S, Singhal V, Kapoor R, Tandon M. Comparison of efficacy of oxybutynin and tolterodine for prevention of catheter related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Br J Anaesth. 2006;96(3):377-80.	RCT, nem OAB indikáció
53.	Zinner N, Susset J, Gittelman M, Arguinzoniz M, Rekeda L, Haab F. Efficacy, tolerability and safety of darifenacin, an M(3) selective receptor antagonist: an investigation of warning time in patients with OAB. Int J Clin Pract. 2006;60(1):119-26.	RCT

Nr.	Hivatkozás	Kizárás – beválogatás oka
54.	Pleil AM, Coyne KS, Reese PR, Jumadilova Z, Rovner ES, Kelleher CJ. The validation of patient-rated global assessments of treatment benefit, satisfaction, and willingness to continue--the BSW. Value Health. 2005;8 Suppl 1:S25-34.	Nem klinikai végpont
55.	Kay GG, Wesnes KA. Pharmacodynamic effects of darifenacin, a muscarinic M selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder, in healthy volunteers. BJU Int. 2005;96(7):1055-62.	Nem klinikai végpont, egészségeseken
56.	Agarwal A, Raza M, Singhal V, Dhiraaj S, Kapoor R, Srivastava A, Gupta D, Singh PK, Pandey CK, Singh U. The efficacy of tolterodine for prevention of catheter-related bladder discomfort: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Anesth Analg. 2005;101(4):1065-7.	RCT, nem OAB indikáció
57.	Dmochowski RR, Nitti V, Staskin D, Lubner K, Appell R, Davila GW. Transdermal oxybutynin in the treatment of adults with overactive bladder: combined results of two randomized clinical trials. World J Urol. 2005;23(4):263-70.	Meta-analízis
58.	Serra DB, Affrime MB, Bedigian MP, Greig G, Milosavljev S, Skerjanec A, Wang Y. QT and QTc interval with standard and supratherapeutic doses of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder. J Clin Pharmacol. 2005;45(9):1038-47.	RCT, nem megfelelő végpont
59.	Zinner N, Tuttle J, Marks L. Efficacy and tolerability of darifenacin, a muscarinic M3 selective receptor antagonist (M3 SRA), compared with oxybutynin in the treatment of patients with overactive bladder. World J Urol. 2005;23(4):248-52.	RCT
60.	Lee T, Suh HJ, Lee HJ, Lee JE. Comparison of effects of treatment of primary nocturnal enuresis with oxybutynin plus desmopressin, desmopressin alone or imipramine alone: a randomized controlled clinical trial. J Urol. 2005;174(3):1084-7.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
61.	Zhang B, Zhang Z, Tian Y, Xu F. High performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometric determination of tolterodine tartrate in human plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2005;824(1-2):92-8.	Nem klinikai végpont
62.	Dmochowski R, Chen A, Sathyan G, MacDiarmid S, Gidwani S, Gupta S. Effect of the proton pump inhibitor omeprazole on the pharmacokinetics of extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine. J Clin Pharmacol. 2005;45(8):961-8.	Nem klinikai végpont
63.	Hill S, Khullar V, Wyndaele JJ, Lheritier K; Darifenacin Study Group. Dose response with darifenacin, a novel once-daily M3 selective receptor antagonist for the treatment of overactive bladder: results of a fixed dose study. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2006;17(3):239-47.	RCT

Nr.	Hivatkozás	Kizárás – beválogatás oka
64.	Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, Wright DM, Bolodeoku J; for the STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. Eur Urol. 2005;48(3):464-70.	RCT
65.	Jünemann KP, Halaska M, Rittstein T, Mürtz G, Schnabel F, Brünjes R, Nurkiewicz W. Propiverine versus tolterodine: efficacy and tolerability in patients with overactive bladder. Eur Urol. 2005;48(3):478-82.	RCT
66.	Takei M, Homma Y; THE JAPANESE TOLTERODINE STUDY GROUP. Long-term safety, tolerability and efficacy of extended-release tolterodine in the treatment of overactive bladder in Japanese patients. Int J Urol. 2005;12(5):456-64.	RCT, nem megfelelő hatóanyag
67.	Chapple CR, Abrams P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. Eur Urol. 2005;48(1):102-9.	RCT
68.	Johnson TM 2nd, Burgio KL, Redden DT, Wright KC, Goode PS. Effects of behavioral and drug therapy on nocturia in older incontinent women. J Am Geriatr Soc. 2005;53(5):846-50.	RCT, másodpublikáció
69.	Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Aydin Akova Y, Guvel S, Ozkardes H. Ocular side-effects of tolterodine and oxybutynin, a single-blind prospective randomized trial. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(5):588-92.	RCT, nem megfelelő végpont

10.9 A Cochrane tanulmány után publikált RCT-k részletes bemutatása

10.9.1.1 Oxybutynin vs. Propiverine – Abrams 2006

Abrams és munkatársai az Egyesült Királyság 8 centrumában végzett randomizált placebo kontrollos keresztmetszeti vizsgálat eredményeit közölték⁴. Az 1032-es vizsgálat célja az oxybutynin és a propiverine hatásosságának összehasonlítása volt OAB betegek körében ambuláns urodinamiás monitorozással. A monitorozással az akaratlan detrusor kontrakciók (Involuntary Detrusor Contractions – IDC) számát, azok tartamát (sec), maximum amplitúdóját (cmH₂O) mérték és számították a detrusor nyomás és az idő függvényében a görbe alatti területet (AUC; cmH₂Oxsec). A 18 évnél idősebb idiopathiás detrusor hyperaktivitással vagy legalább kettő OAB tünettől rendelkező beválogatott betegeknél a hatásosság mellett a tolerálhatósági, biztonságossági szempontokat is értékelték, mint nyáltermelés üteme („salivary flow rate”), éles-látás („visual near point”) valamint a szívfrekvencia s annak változása (Holter monitorral). A jelentős vese, máj, szív elváltozások mellett a stressz inkontinencia is kizárási kritérium volt a vizsgálatban. A vizsgálat egy két hetes kimosási, bevezető fázis után kezdődött.

A vizsgálati eredmények közzétételében a Pfizer Global Research & Development, Sandwich, Egyesült Királyság munkatársai aktívan részt vettek.

Az 1032-es vizsgálatban 69 beteg adatait elemezték, akik két hetes kezelési periódusokban kaptak kettőt az alábbi négy kezelés közül, napi egyszer 20mg propiverine, napi háromszor 15mg propiverine, napi egyszer 15mg oxybutynin, vagy placebo. Mind az IDC-k száma, mind azok időtartama csökkent minden megfigyelt csoportban (beleértve a placebót is). Az oxybutynin csökkentette leginkább ezeket a paramétereket, szignifikánsan kifejezettebben, mint a propiverine 20mg kezelés, a különbség a propiverine 45mg-mal nem érte el a kívánt megbízhatósági szintet. Szintén nem volt szignifikáns a különbség az aktív kezeléseket közt az AUC értékekben.

Az oxybutynint kapó betegeknél fordult elő leggyakrabban szájszárazság és fejfájás, míg a propiverine 45mg kezelt betegeknél a látási zavarok illetve a székrekedés. A nyáltermelés üteme az oxybutynin csoportban csökkent leginkább, míg a propiverine csoport betegei közt

nem volt ilyen különbség. Az éles-látás megnyúlása megfigyelhető volt minden aktív kezelés során. A szívfrekvencia (variabilitás) változását tapasztalták a propiverine csoportokban, míg az oxybutyninnél csak a placebohoz hasonló eltérést regisztráltak.

A vizsgálat eredményei a 47. Táblázatban találhatóak.

47. Táblázat Az Abrams 2006 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Propiverine 45mg	Propiverine 20mg	Oxybutynin 15mg	Placebo
Betegszám	42	38	41	24
Tolerálhatósági végpontok				
Összes visszavonás	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Visszavonás mellékhatás miatt (%)	2	0	1	0
Visszavonás hatástalanság miatt	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Mellékhatás végpontok				
Nemkívánt események (%)	34	30	38	12
Szájszárazság (%)	22 (52)	13 (34)	34 (83)	4 (17)
Látás zavar (%)	14 (33)	9 (24)	9 (22)	0
Székrekedés (%)	10 (24)	6 (16)	4 (10)	0
Fejfájás (%)	3 (7)	1 (0,03)	6 (15)	0

10.9.1.2 Oxybutynin vs. Propiverine – Stöhrer 2007

131 beteg beválogatásával, 20 centrumban, zajlott a nemzetközi kettős-vak a 21 napos vizsgálat, melyben az egy hetes bevezető periódus után napi háromszor 5mg gyors hatású (Immediate-Release – IR) oxybutynint vagy 15mg propiverinet kaptak a betegek. A 18 éves vagy idősebb betegek detrusor hyperaktivitásban szenvedtek, a maximális cystometriás kapacitásuk 300ml lehetett. A kezelések hatásosságát a maximális cystometriás kapacitással, a cystometria töltési fázisában mért maximális detrusor nyomással a telítési fázisban és a „detrusor compliance”-al mérték, emellett rögzítették a reziduális vizelet mennyiségét, mint

elsődleges végpont. A tolerálhatósági kimenetek (újonnan jelentkező tipikus anticholinerg mellékhatások) is vizsgálati végpontként szerepeltek. A vizsgálat másodlagos végpontjai a 24 órás vizeletürítési gyakoriság, az inkontinens epizódok száma és az ürített térfogat/vizeletürítés voltak. A betegek a kezelés kezdetén és végén 5 napig a vizit előtt vizeletürítési naplót vezettek.⁸⁰

A vizsgálatot az APOGEPHA Arzneimittel GmbH, Drezda, Németország támogatta.

A betegek demográfiai jellemzői hasonlóak voltak a vizsgálat kezdetekor. 91 beteg adatai kerültek kiértékelésre a publikációban. A maximális cystometriás kapacitás, a maximális detrusor nyomás a telítési fázisban és a „detrusor compliance” szignifikánsan javult mindkét csoportban úgy, mint a reziduális vizelet mennyisége is, a kezelések hatásossága hasonló volt, a kezelések közti különbség egyik esetben sem volt szignifikáns. A 24 órás vizeletürítési gyakoriság, az inkontinens epizódok száma és az ürített térfogat/vizeletürítés végpontokban is szignifikánsan javultak a kezelések hatására az eredmények, azonban az oxybutynin és propiverine csoportok közti különbség nem volt szignifikáns. Az anticholinerg mellékhatások előfordulásában nem volt szignifikáns eltérés ($p=0,17$) a kezelések közt, 29/46 (63,0%) a propiverine és 35/45 (77,8%) az oxybutynin betegeknél.

A vizsgálat eredményeit táblázatban foglaltuk össze. (

48. Táblázat)

48. Táblázat A Stöhrer 2007 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Propiverine 45mg	Oxybutynin 15mg
Betegszám	46	45
Vizeletürítések száma/24 óra változása	-2,9 ± 2,9	-2,5 ± 3,3
Inkontinens epizód szám/24 óra változása	-1,6 ± 2,3	-1,3 ± 2,0
Átlagos ürítési térfogat változása	27 ± 55	37 ± 72
Tolerálhatósági végpontok		
Összes visszavonás	16	9

Visszavonás mellékhatás miatt (%)	11	4
Visszavonás hatástalanság miatt	1	0
Mellékhatás végpontok		
Betegszám	70	61
Nemkívánt események (%)	48	48
Szájszárazság (%)	33	41*
Látás zavar (%)	14	6
Székrekedés (%)	12	9
Fejfájás (%)	2	4
Összes nemkívánt esemény	109	98

*: p=0,02

10.9.1.3 Oxybutynin vs. Darifenacin – Chapple 2005

A kettős-vak keresztezett („crossover”) vizsgálatban 65 beteget randomizáltak három kezelési csoport között. Napi háromszor 2,5mg gyors hatású (IR) oxybutynin vagy darifenacin, napi háromszor 5mg oxybutynin IR vagy tartós hatású (Controlled-Release – CR) darifenacin napi egyszer 15mg, illetve napi háromszor 5mg oxybutynin IR vagy darifenacin CR napi egyszer 30mg voltak a megfigyelt csoportok a 2 hetes vizsgálatban. A hét napos kezelésekközött legalább 14 nap kimosási időszak telt el. Beválasztási kritériumok voltak: a 18-75 év közötti életkor, a bizonyított idiopathiás vagy neurogén eredetű detrusor hyperaktivitás legalább két OAB tünettől társulva (≥ 7 vizeletürítés/nap, ≥ 7 sürgősségi esemény/hét, ≥ 1 sürgősségi inkontinencia/hét). Kizárási kritérium volt egyebek mellett a stressz vagy kevert inkontinencia.¹⁷

A vizsgálatot a Pfizer Inc. támogatta, a kézirat elkészítéséhez a Novartis Pharma AG ösztöndíja járult hozzá.

A betegeknél értékelték a nyáltermelés ütemét („salivary flow rate”), az éles-látást („visual near point”), valamint a szívfrekvenciát (Holter monitorral). A betegek rögzítették a különböző OAB tüneteket az aktív kezelésekközött 7 napján. Az Egyesült Királyságban végzett vizsgálatba 65 beteget randomizáltak, akik közül 59 fejezte be a második kezelési periódust is. A kiindulási demográfiai és egészségügyi paraméterek hasonlóak voltak az egyes kezelési

csoportokban. A vizsgálatban magas volt a férfiak aránya (67,7%), s leggyakrabban (93,8%) idiopathiás detrusor hyperaktivitásuk volt.

Minden urodinamiás-nyomás paraméterben jelentős, szignifikáns csökkenés volt a kiinduláshoz képest a hét napos kezelés végére, kivéve a fázisos detrusor kontrakciók számát illetően az egyik 3x5mg-al kezelt oxybutynin csoportban. Nem volt szignifikáns eltérés az oxybutynin és a darifenacin különböző dózisaik között sem a különböző végpontokban. Nem volt érdemi különbség a különböző kezelések közt az egyes urodinamikai paraméterekben a responder arányban (25 vagy 30% javulás a kiindulástól).

A nyáltermelés ütemének csökkenése szignifikánsan kisebb volt a darifenacin 15 és 30mg CR csoportokban, mint az oxybutynin 5mg csoportban, s hasonló volt a 2,5mg-os dózisoknál. A szívfrekvencia változása a terápia alatt nem volt jelentős egyik csoportban sem, hasonlóan az éles-látáshoz. A leggyakoribb megfigyelt mellékhatás a szájszárazság, székrekedés voltak, legtöbbször enyhe vagy közepes formában. Az oxybutynin kezelése során gyakoribb volt a szájszárazság, mint a darifenacin esetén, ez okból a terápiát fel is függesztették betegek a magasabb dózisú csoportokban, mindkét szernél.

A vizsgálat eredményei a 49. Táblázatban találhatóak.

49. Táblázat A Chapple 2005 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Kohort 1 (n=16)		Kohort 2 (n=24)		Kohort 3 (n=25)	
	Darifenacin n 3x2,5mg	Oxybutynin n 3x2,5mg	Darifenacin n 1x15mg	Oxybutynin n 3x5mg	Darifenacin n 1x30mg	Oxybutynin n 3x5mg
Betegszám (felfüggesztette)	8 (1)	8 (1)	12 (0)	12 (0)	13 (1)	12 (2)
	Oxybutynin n 3x2,5mg	Darifenacin 3x2,5mg	Oxybutynin n 3x5mg	Darifenacin 1x15mg	Oxybutynin n 3x5mg	Darifenacin 1x30mg
Betegszám (felfüggesztette)	7 (0)	7 (0)	12 (0)	12 (1)	12 (0)	10 (0)
Tolerálhatósági végpontok						
Összes visszavonás	1	1	1	0	1	2
Visszavonás mellékhatás	0	1	1	0	1	2

miatt						
Visszavonás hatástalanság miatt	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Mellékhatás végpontok						
Nemkívánt események	4	8	14	19	22	24
Szájszárazság	4	8	13	17	21	23
Székrekedés	1	1	8	6	10	2
Fejfájás	1	0	1	3	2	3
Látás zavar	1	1	1	3	4	2
Dyspepsia	1	0	3	5	2	2

10.9.1.4 Oxybutynin vs. Darifenacin – Zinner 2005

Ebben a kettős-vak keresztezett („cross-over”) biztonságossági vizsgálatban 76 beteget randomizáltak négy kezelési csoport között.⁹² Két hetes egyszeresen-vak placebós bevezető fázis után, minden beteg részesült 14-14 napig az alábbi négy eltérő kezelésben, köztük 10 napos kimosási fázissal. Az egyes kezelési csoportok a következők voltak: elnyújtott felszabadulású (CR) darifenacin napi egyszer 15 illetve 30mg, napi háromszor 5mg oxybutynin és placebo voltak. A beválogatott betegek 18-85 év közötti személyek OAB tünetekkel bíró (≥ 4 jelentős inkontinens esemény/hét, ≥ 8 vizeletürítés/nap) voltak, kizárták azokat, akiknek neurogén hólyag vagy stressz inkontinencia betegségük volt. A betegek naplót vezettek vizeleti tüneteikről, melyben rögzítették az inkontinens epizódokat, a vizeletürítési gyakoriságot, a sürgősségi eseményeket és azok súlyosságát. A terápia felfüggesztése, a mellékhatások mellett egyéb biztonságossági, tolerálhatósági vizsgálatot is végeztek az egyes vizitek során.⁹²

A vizsgálatot a Pfizer Inc. támogatta, a kézirat elkészítéséhez a Novartis Pharma AG, Bazel Svájc, ösztöndíja járult hozzá.

Az egyes csoportokban a beválogatott betegek demográfiai és klinikai paramétereit között nem volt lényeges eltérés. A vizsgálatot 58 beteg fejezte be, az ő adatait felhasználásával készültek a hatásossági elemzések.

A darifenacin 15mg hasonlóan az oxybutynin kezeléshez javította az OAB tüneteit a placebohoz viszonyítva. Mindkét szernél szignifikánsan csökkent a heti inkontinens epizódok száma, a sürgősségi epizódok száma és azok súlyossága is. A darifenacin dóziséval szignifikánsan változott a vizeletürítések száma a betegeknél.

A darifenacin 15mg kezelést kivéve a szájszárazság előfordulása minden kezelésnél szignifikánsan gyakoribb volt, mint a placeboval kezelt csoportban. A székrekedést is gyakrabban tapasztalták az aktív kezelésekkel, különösen a darifenacin 30mg adagolásánál. Az előforduló mellékhatások általában enyhék vagy közepes súlyosságúak voltak a vizsgálat során. A tanulmány nem közli részletesen a terápia felfüggesztéseket az egyes kezelések, és a felfüggesztés oka szerint sem.

A tanulmány eredményeit a 50. Táblázatban mutatjuk be.

50. Táblázat A Zinner 2005 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Darifancin 15mg	Darifancin 30mg	Oxybutynin 3x5mg	Placebo
Betegszám	76			
Inkontinens epizód szám/hét	10,93*	8,82*	9,45*	14,64
Sürgősségi epizódok száma/24 óra	7,95*	7,59*	8,12*	8,71
Sürgősségi epizódok súlyossága	1,93*	1,84*	1,89*	2,03
Vizeletürítések száma/24 óra	9,33	8,85*	9,24	9,62
Tolerálhatósági végpontok				
Összes visszavonás	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Visszavonás mellékhatás miatt	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Visszavonás hatástalanság miatt	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Mellékhatás végpontok (61 beteg adatai alapján)				
Nemkívánt események	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Szájszárazság - %	13,1*	34,4*	36,1*	4,9

Székrekedés - %	9,8	21,3*	8,2	3,3
Látás zavar - %	0	0	1,6	0

*: p<0,05

10.9.1.5 Darifenacin vs. Placebo – Chapple 2007

A 12 hetes kettős-vak randomizált placebo kontrollos paralel vizsgálatot 73 centrumban végeztek, köztük magyar centrumokban is.¹³ 65 éves vagy idősebb OAB tünetekkel rendelkező betegeket válogattak a vizsgálatba, akiknél legalább egy sürgősségi inkontinens epizód és 10 vizeletürítés volt naponta. Kizárási kritérium volt a klinikailag jelentős stressz inkontinencia vagy a hólyag kifolyási elzáródás, egyebek mellett. A betegek hét napos naplót vezettek a kezelés megkezdése és befejezése előtt, míg három naposat az első, második és hatodik heti vizitek előtt. A vizsgálat elsődleges végpontja a napi sürgősségi inkontinens epizód változása a kezelés végére. A másodlagos végpontok a következők voltak: napi vizeletürítések száma, sürgősségi epizódok, heti inkontinencia betét használat, éjszakai ürítés, responder arány (30, 50, 70 és 90% csökkenés a heti sürgősségi inkontinens epizód számban), 3 illetve 7 egymást követő száraz nap az életminőség mérése mellett. Az életminőséget az OAB-q és PBC kérdőívvel mérték.¹³

A vizsgálatot a Novartis Pharmaceuticals Inc. támogatta.

Az egy hetes placebo, bevezető periódus után 2:1 arányban randomizálták a darifenacin vagy a placebo csoportba a betegeket. A darifenacin kezdő adagja napi egyszer 7,5mg volt, amit a kezelés második hete után a beteg és a kezelőorvos megítélése alapján emelhetek napi 15mg-ra, de a vak, random elrendezés miatt, lehet, hogy a kiegészítő adag placebót tartalmazott.

A két kezelési csoport demográfiai paramétereiben hasonló volt, a leggyakoribb kísérő betegség a magas vérnyomás és a hypercholesterinaemia voltak. A második hét végén a darifenacinnal kezelték 47,0%-a (n=125) kérte a dózis emelését, míg a placebónál ez az arány 66,2% (n=88) volt. A sürgősségi inkontinenciás epizódok száma jelentősen csökkent a 12. hétre, azonban a darifenacin és a placebo közt az eltérés nem volt szignifikáns (-88,6% vs. -77,9%). A kezelés 6. hetében a két csoport közti különbség még szignifikáns volt. A napi

vizeletürítések számának csökkenése a 6. és 12. héten is szignifikánsan jobb volt a darifenacin kezeléssel, mint a placebóval. Jelentősen csökkent a sürgősségi események száma is a kezelés során, illetve az éjszakai vizelek száma valamint a betét használat is, de a placebóhoz viszonyítva az eltérés nem szignifikáns. A darifenacin kezeléssel szignifikánsan több betegnél regisztráltak három illetve hét egymást követő száraz napot, és több betegnek normalizálódott a vizelési gyakorisága (kevesebb, mint 10 vizeletürítés/nap) is. Az OAB-q teljes, tünet-súlyosság, „válság kezelés” („coping”), aggodás („concern”), alvás és a társasági aktivitás („social”) pontjai a kezelés 6. és 12. hetében is szignifikánsan magasabbak, jobbak voltak az aktív kezeléssel, mint a placebóval. A PBC kérdőívvel is megerősítették ezt, vagyis hogy a darifenacin kezelés szignifikánsan jobban javítja a betegek életminőségét, mint a placebo. A vizsgálatban megfigyelt leggyakoribb mellékhatás a szájszárazság (22,2% vs. 3,8%) és a székrekedés voltak (15,4% vs. 8,3%), melyek gyakoribbak voltak az aktív kezelésnél, azonban a tanulmány statisztikai megbízhatóságát nem közöl a megfigyelésekről. A vizeletürítés utáni reziduális térfogat különbsége a két csoport közt nem volt szignifikáns a kezelés végére. Öt súlyos mellékhatás volt a vizsgálat során, amelyek a terápia felfüggesztéséhez vezettek, három a darifenacin, kettő a placebo betegeknél történt.

A tanulmány eredményeit a 51. Táblázatban mutatjuk be.

51. Táblázat A Chapple 2007 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Darifenacin	Placebo
Betegszám	266	133
Sürgősségi inkontinens epizód szám/hét változása (%)	-14,0 (-88,6)	-13,0 (-77,9)
Ürítések száma/24 óra változása	-3,0 (-25,3)	-2,2 (-18,5)
Sürgősségi epizódok száma/24 óra változása	-3,3 (69,6)	-3,1 (55,5)
Sürgősségi inkontinens epizód számban legalább 30% csökkenést elérők	76	71
Sürgősségi inkontinens epizód számban legalább 50% csökkenést elérők	70*	58
Sürgősségi inkontinens epizód számban legalább 70% csökkenést elérők	58*	47

Sürgősségi inkontinens epizód számban legalább 90% csökkenést elérők	46*	35
Tolerálhatósági végpontok		
Összes visszavonás	22 (3,8)	16 (12,7)
Visszavonás mellékhatás miatt (%)	12 (4,5)	9 (6,7)
Visszavonás hatástalanság miatt	0	2 (2,2)
Mellékhatás végpontok		
Nemkívánt események (%)	99 (37,2)	24 (18,0)
Szájszárazság (%)	59 (22,2)	5 (3,8)
Látás zavar (%)	n.k.	n.k.
Székrekedés (%)	41 (15,4)	11 (8,3)
Életminőség végpontok a 12. héten		
Teljes OAB-q pontszám (6. hét)	22,9 (20,9)*	16,8 (15,3)
Tünetek súlyossága pontszám (6. hét)	-27,9 (-26,4)*	-20,7 (-17,5)
„Válság kezelés” pontszám (6. hét)	27,4 (25,2)*	19,2 (17,3)
Aggódás pontszám (6. hét)	26,5 (24,0)*	18,6 (17,8)
Alvás pontszám (6. hét)	21,1 (18,6)*	16,8 (13,3)
Társasági aktivitás pontszám (6. hét)	12,5 (11,9)*	10,4 (10,6)

*: p<0,05

10.9.1.6 Darifenacin 7,5, 15 és 30mg vs. Placebo – Hill 2006

A 12 hetes kettős-vak randomizált placebo kontrollos paralel vizsgálatot 62 centrumban végeztek, köztük európai és izraeli centrumokban.⁴¹ 18 éves vagy idősebb, legalább hat hónapja OAB tünetekkel rendelkező betegeket válogattak a vizsgálatba, akiknél legalább tíz sürgősségi inkontinens epizód volt 14 nap alatt, legalább 8 vizeletürítés és egy sürgős vizelet volt naponta. Kizárási kritérium volt a klinikailag jelentős stressz inkontinencia vagy a hólyagnyaki kifolyási ellenállás, egyebek mellett. A betegek a tervezett vizitek előtt két hétig, az 1-2, 5-6 és 11-12 héten elektronikus vizeletürítési naplót vezettek. A vizsgálat elsődleges végpontja a napi inkontinens epizód változása a kezelés végére. A másodlagos végpontok a következők voltak: napi vizeletürítések száma, napi sürgős epizódok száma, hólyag kapacitás, sürgős epizód súlyossága (vizuál-analóg skálával), heti jelentős vizeletfolyás (ruházat vagy betétcsere) és éjszakai OAB-hez kapcsolódó felébredés.⁴¹

A vizsgálatot a Pfizer Inc. támogatta, a publikáció elkészítésében a Novartis Pharma AG. működött közre.

Két hetes kimosási időszakot követően a betegek 2 hétig egyszeresen vak elrendezésben placebót kaptak, majd randomizálták őket 1:1:1:1 arányban a darifenacin 7,5, 15, 30mg napi egyszer vagy a placebo csoportokba. Az adagolás illetve a dózis módosítása nem volt megengedett a vizsgálat során.

A négy kezelési csoport demográfiai paramétereiben hasonló volt, a leggyakoribb kísérő betegség a magas vérnyomás volt. 439 beteget randomizáltak a vizsgálatba, akik közül 50 (11,4%) függesztette fel a idő előtt. A heti inkontinens epizódok száma szignifikánsan kifejezettebben csökkent a darifenacin kezelteknél, mint a placebo csoportnál 68,7; 76,5 és 77,3%-kal a 7,5, 15 és 30mg csoportokban a 12. hétre, 52. Táblázat. Az aktív kezeléssel az inkontinens epizódok számának csökkenése szignifikánsan nagyobb mértékű volt, mint a placebóval. A jelentős vizeletfolyások előfordulása 67,0, 76,7 és 73,7%-kal csökkent a darifenacin 7,5, 15 és 30mg kezelések hatására, míg a placebóval ez 43,2% volt, mely különbségek szignifikánsnak bizonyultak. A napi vizeletürítések száma, a sürgősségi epizódok, azok súlyossága, az átlagos ürített vizelet-mennyiség és az éjszakai felébredések gyakorisága is javult minden darifenacin kezeléssel. A darifenacin 15 és 30mg csoportokban a sürgős epizódok számának 90%-os csökkenése szignifikánsan többször fordult elő, mint a placebo csoportban a vizsgálat végén, 17,0 és 12,3 illetve 4,6%, rendre. A legalább 7 egymást követő száraz nappól beszámoló betegek szignifikánsan többen voltak a 12. héten a darifenacin 15 és 30mg csoportokban, 28 és 30%, mint a placebo csoportban, 17%. Hasonló eredményeket találtak a heti legalább három száraz napot regisztrálók esetén is. A vizsgálatban előfordult mellékhatások többnyire enyhék, közepes súlyosságúak voltak, 10 súlyos nemkívánt esemény volt, 2-2 a darifenacin 7,5, 15mg és a placebo, illetve 4 a darifenacin 30mg csoportban, ezek közül a terápiához három volt kapcsolható (1 eset a darifenacin 30mg-nál, 2 kettő a placebohoz). A megfigyelt leggyakoribb mellékhatás a szájszárazság és a székrekedés voltak, melyek jelentkezése a darifenacin dóziséval emelkedett.

52. Táblázat A Hill 2006 vizsgálat végén a heti inkontinens epizódok előfordulásának csökkenése a kiindulástól (%)

Javulás mértéke	Darifancin 7,5mg	Darifancin 15mg	Darifancin 30mg	Placebo
≥50%	49	67	72	75
≥70%	28	49	57	57
≥90%	14	26	29	31

A tanulmány eredményeit a 53. Táblázatban mutatjuk be.

53. Táblázat A Hill 2006 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Darifancin 7,5mg	Darifancin 15mg	Darifancin 30mg	Placebo
Betegszám	108	107	115	109
Inkontinens epizód szám/hét	-8,1 (-68,7)	-10,4 (-76,5)	-11,4 (-77,3)	-5,9 (-46,0)
Sürgősségi epizódok száma/24 óra	-1,8 (-29,2)*	-2,3 (-26,9)	-3,0 (-33,1)	-1,2 (-15,7)
Sürgősségi epizódok súlyossága	-7,0 (-14,2)*	-7,0 (-11,6)	-9,4 (-19,9)	-3,9 (-8,0)
Vizeletürítések száma/24 óra	-1,7 (-16,7)*	-1,9 (-17,9)	-2,2 (-21,2)	-1,1 (-9,6)
Nocturia epizódok változása/hét	-1,9 (-22,1)	-1,7 (-22,7)	-2,0 (-19,2)	-0,4 (-3,6)
Átlagos vizeletürítési térfogat változása	17 (10,3)*	24 (15,6)	44 (26,0)	7 (4,1)
Jelentős vizelet- csorgás/hét	-4,3 (-67,0)	-5,2 (-76,7)	-6,0 (-73,7)	-2,4 (-43,2)
Tolerálhatósági végpontok				
Összes visszavonás	9	14	19	8
Visszavonás mellékhatás miatt	2	6	13	3
Visszavonás hatástalanság miatt	1	2	1	2
Mellékhatás végpontok (61 beteg adatai alapján)				
Nemkívánt események	n.k.	n.k.	n.k.	n.k.
Szájszárazság - %	25 (23,1)	43 (40,2)	68 (59,1)	6 (5,5)
Székrekedés - %	17 (15,7)	27 (25,2)	32 (27,8)	5 (4,6)
Dyspepsia - %	4 (3,7)	9 (8,4)	10 (8,7)	1 (0,9)
Fejfájás - %	7 (6,5)	7 (6,5)	7 (6,1)	2 (1,8)
Légúti fertőzés - %	4 (3,7)	6 (5,6)	1 (0,9)	6 (5,5)
Húgyúti problémák - %	0	6 (5,6)	1 (0,9)	0
Húgyúti fertőzés - %	3 (2,8)	3 (2,8)	5 (4,3)	2 (1,8)

*: p>0,05

10.9.1.7 Darifenacin vs. Placebo – Zinner 2006

A 12 hetes kettős-vak randomizált placebo kontrollos paralel vizsgálatot európai és Egyesült Államokbeli centrumokban végeztek.⁹³ A 18 éves vagy idősebb OAB tünetekkel legalább hat hónapja rendelkező betegeket válogattak a vizsgálatba, akiknél legalább egy sürgősségi inkontinens epizód, 8 vizeletürítés, négy sürgősségi epizód volt naponta és a „warning time”^{xlii} több mint 15 perc volt 12 egymást követő órában. Kizárási kritérium volt a klinikailag jelentős stressz inkontinencia vagy a hólyag kifolyási elzáródás, egyebek mellett. A betegek hat napos naplót vezettek a tervezett vizitek előtt, melyek közül egy napon mérték a „warning time” értékeket és a másik öt napon a sürgősségi inkontinens epizódokat, a vizeletürítéseket és a sürgősségi epizódokat rögzítették és mérték a vizelet mennyiségét. A vizsgálat elsődleges végpontja a „warning time” csökkenése betegenként a 12. héten. A másodlagos végpontok a következők voltak: „warning time” csökkenése a 2 és a 6. héten, heti sürgősségi inkontinens epizód, napi vizeletürítések száma, az átlagos ürített vizeleti térfogat és a heti sürgősségi epizódok változása (a 2., 6. és a 12. héten). A betegek életminőségét a vizsgálat 6. és 12. hetében az OAB-q kérdőívvel mérték, míg az „International Consultation on Incontinence King’s Health Questionnaire (ICIQ KHQ)” kérdőívvel a 12. héten.⁹³ Itt a „warning time”-nak nőnie kellene, nem csökkenie (több időt bír ki a wc-re menéshez)-nézzétek meg újra lsz. A vizsgálatot a Novartis Pharma AG. támogatta.

Az egy hetes placebo, bevezető periódus után 1:1 arányban randomizálták a darifenacin vagy a placebo csoportba a betegeket. A darifenacin adagja napi egyszer 15mg volt.

A vizsgálatban 445 beteget randomizáltak, akik 85%-a fejezte be a vizsgálatot. A két kezelési csoport demográfiai és egyéb kiindulási paramétereiben hasonló volt. Az elsődleges végpontban, vagyis a „warning time” változásában a darifenacin csoport betegei kifejezettebben javultak, mint a placebo kezeléssel, azonban a különbség nem volt szignifikáns, 41,8% vs. 18,4%. Az eltérés nem volt szignifikáns sem a 2., sem a 6. héten. A 2., 6. és 12. hét végén a sürgősségi inkontinens epizódok számának csökkenése és az ürített vizelet mennyiségének növekedése szignifikánsan kedvezőbb volt az aktív kezeléssel, míg a többi másodlagos végpontban kedvezőbb eredményeket figyeltek meg a darifenacin kezeléssel, de ezek nem érték el a szignifikancia határt. A 6. és a 12. héten a betegek

^{xlii} Vizelések közötti időintervallum vagy a vizeleti ingertől számított vizeleti idő

életminősége szignifikánsan javult a darifenacin kezeléssel az OAB-q mind az öt dimenziójában a placebohoz viszonyítva (26,4 vs. 19,1). Az ICIQ KHQ kérdőív alapján az életminőség négy dimenzióban javult a kilencből szignifikánsan az aktív kezelés hatására a vizsgálat végére, ezek az „inkontinencia hatása” („Incontinence Impact”), a „szerep korlátok” („Role Limitations”), a „fizikai korlátok” („Physical Limitations”) és a „súlyosság” („Severity Measures”) voltak. Az aktív kezelés mellett 63,6%-ban, míg a placebóval 48,9%-ban fordultak elő nemkívánt események, melyek többsége enyhe vagy közepes súlyosságú volt. a leggyakoribb mellékhatás a szájszárazság és a székrekedés voltak, emellett a leggyakoribb idegrendszeri tünetként a fejfájást tapasztalták. Hét súlyos mellékhatás volt a vizsgálat során, amelyekből egy vezetett a terápia felfüggesztéséhez a darifenacin, és három a placebo csoportban.

54. Táblázat A Zinner 2006 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Darifenacin	Placebo
Betegszám	216	229
„Warning time”** csökkenése (?)	0,68*	0,36
Sürgősségi inkontinens epizód szám/hét	-12,60	-9,80
Ürítések száma/24 óra	-2,20*	-1,80
Sürgősségi epizódok száma/hét	-18,20*	-15,58
Átlagos ürítési térfogat változása	22,62	11,31
Tolerálhatósági végpontok		
Összes visszavonás	29	37
Visszavonás mellékhatás miatt	17	10
Visszavonás hatástalanság miatt	2	5
Mellékhatás végpontok		
Nemkívánt események (%)	63,6	48,9
Szájszárazság (%)	29,0	5,8
Székrekedés (%)	17,8	4,9
Húgyúti fertőzés (%)	9,8	8,4
Dyspepsia (%)	7,9	2,2
Fejfájás (%)	6,1	2,2
Életminőség végpontok a 12. héten		
Teljes OAB-q változás	26,4	19,1

*: $p > 0,05$

** Vizelések közötti időintervallum vagy a vizelési ingertől számított vizelési idő

10.9.1.8 Tolterodine vs. Propiverine – Jünemann 2005

Az európai randomizált, kettős-vak, 28 napos vizsgálatban OAB betegeket kezeltek napi kétszer 2mg tolterodinenal vagy napi kétszer 15mg propiverinenel az egy hetes bevezető fázist követően.⁴⁸ A vizsgálatba olyan 18 éves vagy idősebb betegeket válogattak, akiknek OAB tünetük (legalább egy instabil detrusor kontrakció (minimum 10 cmH₂O legalább napi 8 vizeletürítéssel), vagy szenzoros sürgősségi inkontinenciájuk (napi legalább 1 inkontinens

epizód legalább napi 8 vizeletürítéssel kísérve) volt. Kizárási kritérium volt a stressz inkontinencia, a 300ml-t meghaladó maximális cystometriás hólyagkapacitás, valamint ≥ 50 ml maradék vizeletmennyiség, több egyéb mellett. A kezelések hatásosságát a maximális cystometriás kapacitással, az első vizeleti ingerrel, a vizeletürítés utáni maradékkal, a vizeletürítési gyakorisággal, az ürített mennyiséggel, az inkontinens és sürgősségi epizódok számával, valamint életminőség kérdőívvel (King's Health Questionnaire – KHQ) mérték.⁴⁸

A vizsgálatot az APOGEPHA Arzneimeittel GmbH támogatta.

A maximális cystometriás hólyagkapacitás szignifikánsan emelkedett mindkét kezelési csoportban (tolterodine 47,5ml vs. propiverine 44,0ml), a csoportok közti eltérés azonban nem volt szignifikáns. Ugyanez a megállapítás érvényes az ürített vizelet mennyiségére is, vagyis javult, de a két szer közt a különbség nem szignifikáns. A King kérdőív alapján a tolterodine kezeléssel 44,6-ről 52,0-ra, míg propiverine kezeléssel 45,4-ről 53,7-re emelkedett a pontszám, azaz hasonló mértékben emelkedett a betegek életminősége. A tolterodine kezelték közül 43, a propiverine kezelték közül 42 betegnél tapasztaltak mellékhatásokat, melyek előfordulása hasonló volt a két csoportban. Leggyakoribb panasz a szájszárazság volt (tolterodine 19 vs. Propiverine 20 beteg), a szem problémák (összesen 16 beteg) és a székrekedés (összesen 11 beteg) voltak. A propiverine kezeléssel a csak enyhe súlyosságú és a kezelés végére megszűnt mellékhatások aránya is alacsonyabb volt, mint a tolterodine kezeléssel.

A tolterodine csoportban 7 beteg szakította meg a kezelést, míg ez a szám 9 volt a propiverinenel kezelt betegeknél, ebből 6-6 beteg mellékhatások miatt hagyta abba a kezelést. A mellékhatások miatti felfüggesztés általában több panasz egyidejű jelentkezés miatt következett be, illetve egy-egy esetben az ágyék-fájdalom, izom-betegség, émelygés és a túlérzékenység súlyossága miatt. A propiverine betegek közül egy a kezelés hatástalansága miatt függesztette fel a vizsgálatot, míg a darifenacin csoportban ilyen eset nem történt (55. Táblázat)

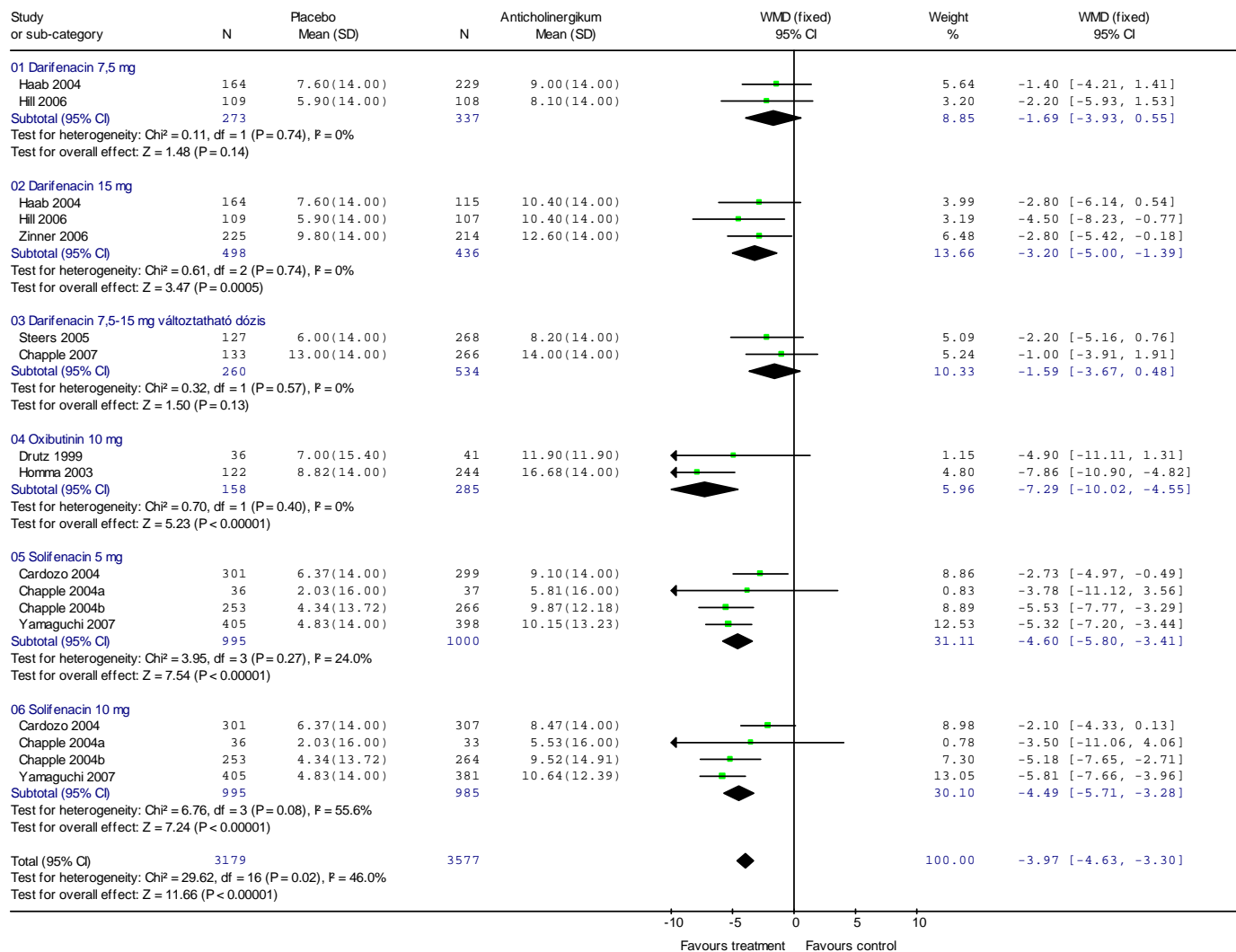
55. Táblázat A Jünemann 2005 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Végpontok	Propiverine	Tolterodine
Betegszám	100	101
Átlagos ürítési térfogat változása	31,76 ± 60,19	28,43 ± 54,97
Vizeletürítések száma/24 óra változása	-2,75 ± 3,10	-3,07 ± 2,91
Sürgősségi epizódok száma/24 óra változása	-3,26 ± 3,50	-3,04 ± 4,13
Inkontinens epizódok	-1,20 ± 2,01	-0,91 ± 1,48
Betét cserék	-0,65 ± 2,08	-0,43 ± 1,27
Tolerálhatósági végpontok		
Összes visszavonás	9	7
Visszavonás mellékhatás miatt (%)	6	6
Visszavonás hatástalanság miatt	1	0
Mellékhatás végpontok		
Nemkívánt események (%)	42	43
Szájszárazság (%)	20	19
Szem, látás problémák (%)	9	7
Székrekedés (%)	n.k.	n.k.
Összes nemkívánt esemény	75	74
Életminőség végpontok		
King's Health Questionnaire pontszám (változás a kiindulástól)	53,7 (8,3)	52,0 (7,4)

10.10 A meta-analízis részletes eredményei

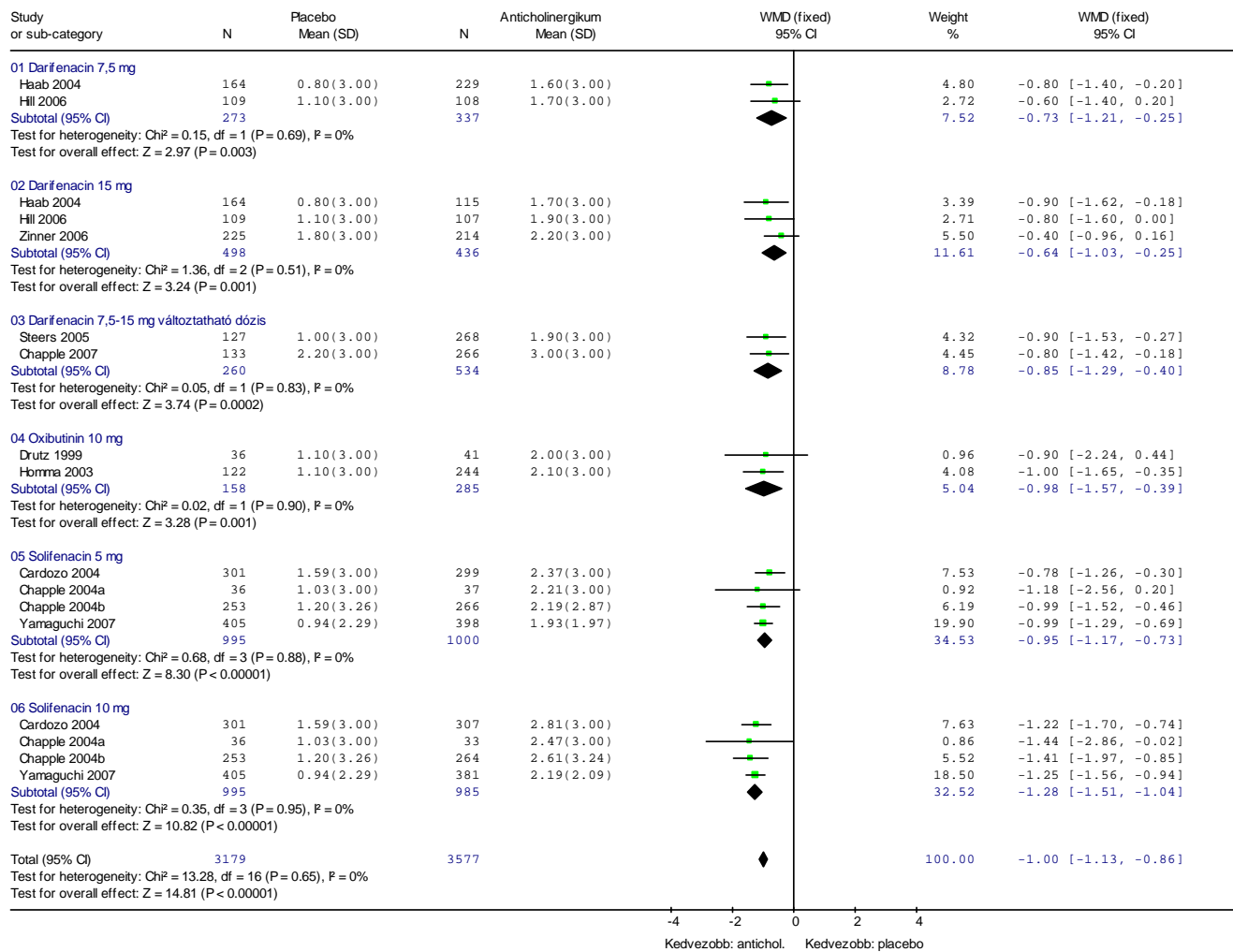
16. ábra A hatásossági végpontok meta-análízise, inkontinens események számának heti változása

Review : Hiperaktív hólyagszindróma
 Comparison: 02 Hatásosság
 Outcome: 01 Inkontinens események számának változása / hét



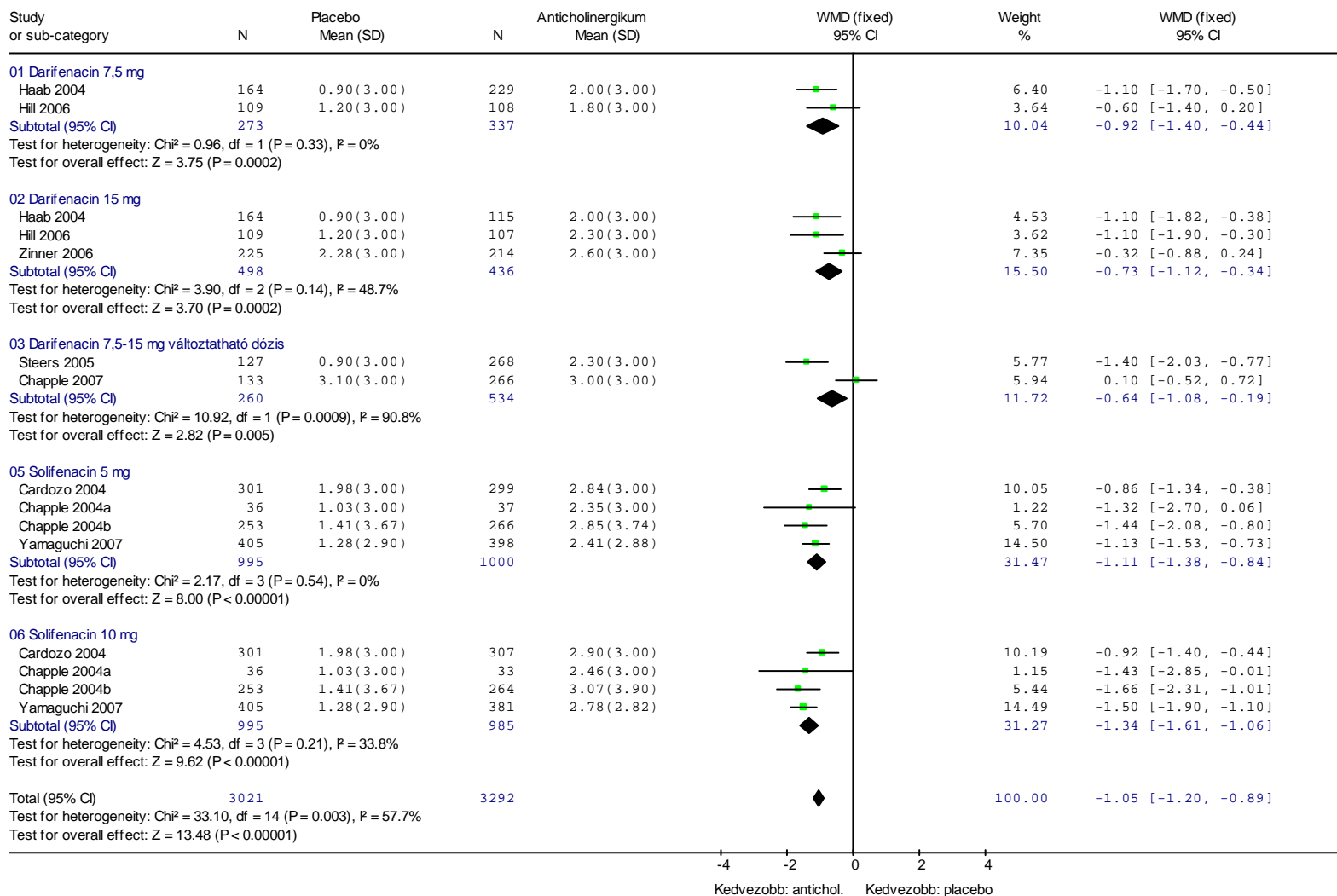
17. ábra A hatásossági végpontok meta-analízise, a vizeletürítések számának napi változása

Review : Hiperaktív hólyagszindróma
 Comparison: 02 Hatásosság
 Outcome: 02 Vizeletürítések számának változása / 24 óra



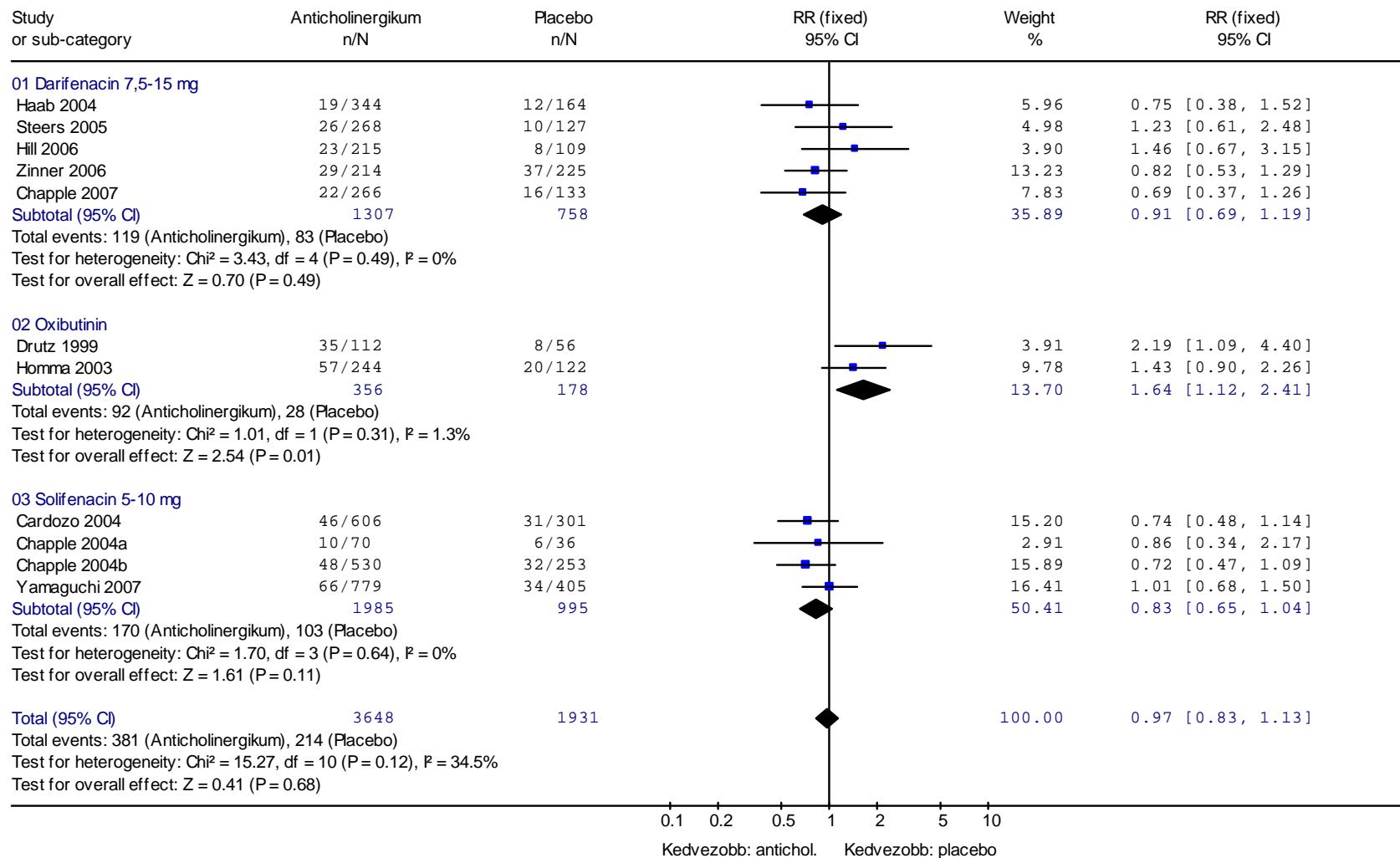
18. ábra A hatásossági végpontok meta-análízise, készíttetéses események számának napi változása

Review : Hiperaktív hólyagszindróma
 Comparison: 02 Hatásosság
 Outcome: 03 Készíttetéses események számának változása / 24 óra



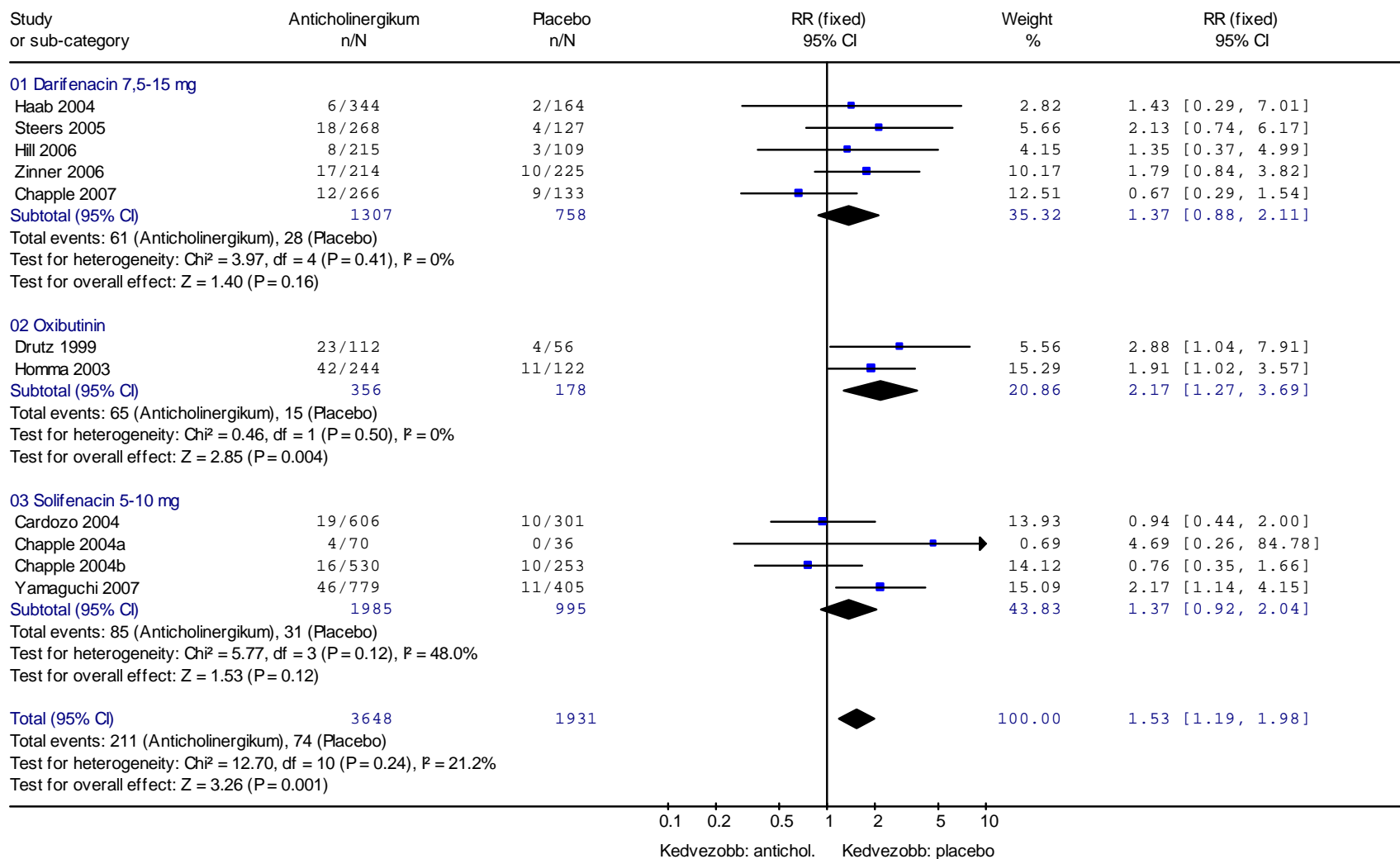
19. ábra A tolerabilitási végpontok meta-analízise; összes visszavonás

Review : Hiperaktív hólyagszindróma
 Comparison: 01 Toxicitás és tolerabilitás
 Outcome: 01 Összes visszavonás



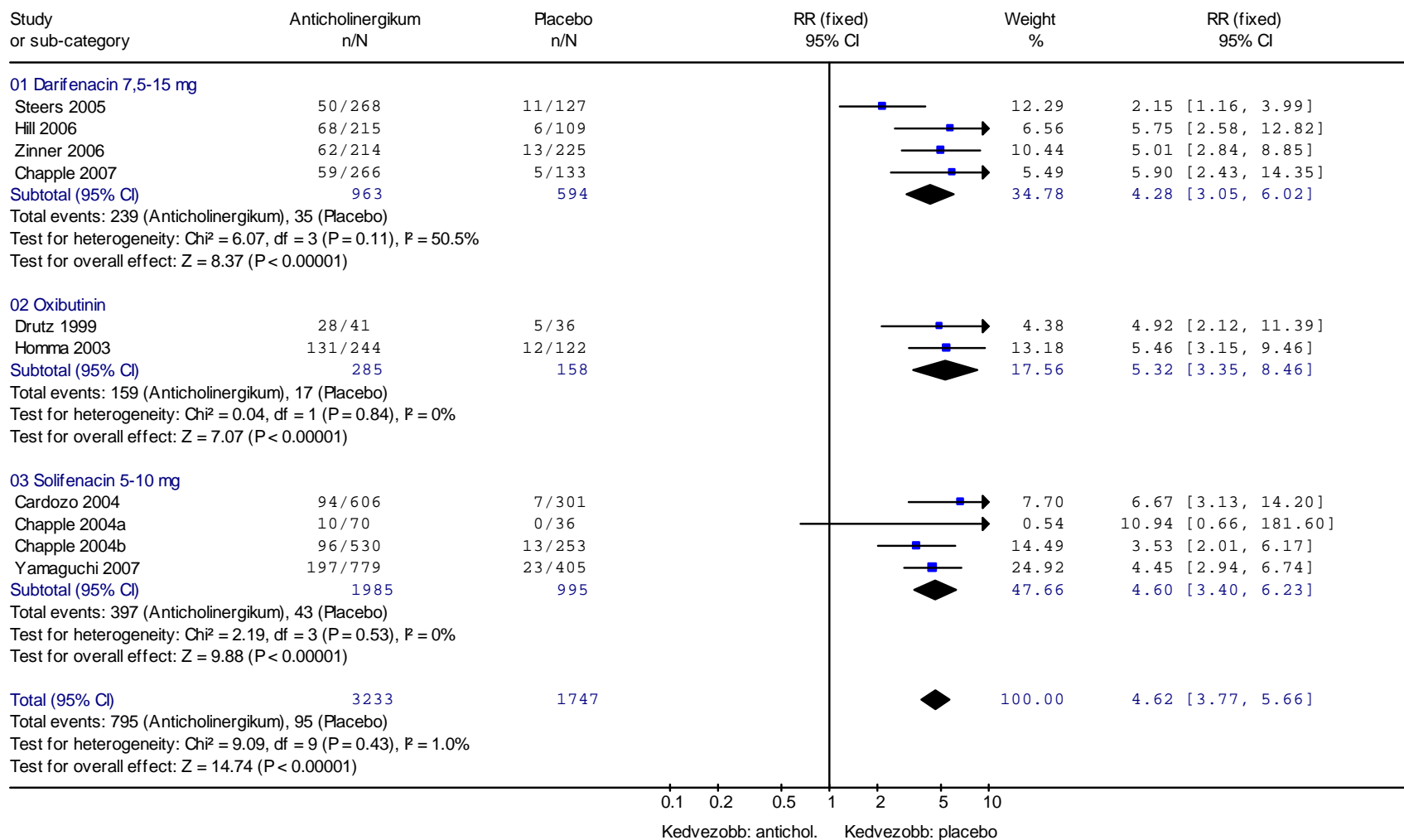
20. ábra A tolerabilitási végpontok meta-analízise, mellékhatás miatti visszavonások

Review : Hiperaktív hólyagszindróma
 Comparison: 01 Toxicitás és tolerabilitás
 Outcome: 02 Mellékhatás miatti visszavonás



21. ábra A mellékhatás végpontok meta-análízise, szájszárazság

Review : Hiperaktív hólyagszindróma
 Comparison: 01 Toxicitás és tolerabilitás
 Outcome: 03 Szájszárazság



10.11 Anticholinerg terápia 2 magyarországi centrumban

Két OAB-s beteggel foglalkozó osztályon áttekintettük az anticholinerg terápiát kapó betegek dokumentációját, hogy felmérjük a jelenlegi és korábbi gyógyszeres terápiákat.

Részt vevő centrumok:

- Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika
- Fejér Megyei Szent György Kórház, Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály, Székesfehérvár

Adatbázisunk összesen 69 hiperaktív hólyag megbetegedésben szenvedő beteg adatait tartalmazta, melyből 8 (12%) férfi volt, 61 (88%) pedig nő. Az adatbázis a betegek múltbeli, valamint jelenbeli gyógyszeres terápiájával kapcsolatban tartalmazott adatokat. A terápias hatóanyagok a következők lehetnek: oxybutynin (Ditropan, Uroxal), solifenacin (Vesicare), tolterodine (Detrusitol), valamint darifenacin (Emselex).

A betegek közül 67 (97%) beteg jár 24 óra leforgása alatt 8-nál több alkalommal WC-re, 68 (98,5%) beteg kel fel éjszaka többször vizelési okokból kifolyólag. 36 (52%) beteg esetében szükséges az inkontinencia betétek használata (56. Táblázat).

56. Táblázat Betegek adatai

Tünetek	Betegszám (százalék)
Vizelés 8-nál többször, N (%)	67 (97%)
Éjszakai vizelés, N (%)	68 (98,5%)
Minden vizelés előtt gyakori vizelési inger érzés, N (%)	13 (18%)
Akaratlan vizeletvesztés (tüszentés, köhögés), N (%)	56 (81%)
Inkontinencia betét használata, N (%)	36 (52%)

Gyógyszeres terápia

Korábban 27 beteg kapott oxybutynint, melyből 27 (100%) került felfüggesztésre. 16 (59%) beteg esetében hatástalannak bizonyult a készítmény egy (3,7%) beteg pedig nem működött együtt. Húsz (74%) beteg esetében léptek fel mellékhatások. Jelenleg oxybutynint négy beteg szed.

Tolterodin terápiát összesen 2 beteg kapott, melyet egy beteg esetében mellékhatás, egy beteg esetében pedig hatástalanság miatt függesztettek fel. Jelenleg 7 beteg kap tolterodine terápiát.

Solifenacin terápiát 63 beteg kapott, melyből 38 (60,3%) beteget függesztettek fel. A felfüggesztés oka 8 beteg esetében volt hatástalanság, 2 beteg pedig nem működött együtt. 7 beteg esetében lépett fel mellékhatás. Jelenleg 23 beteg szed solifenacint.

Darifenacin terápiát összesen 7 beteg kapott, melyből 6 (85,7%) beteget függesztettek fel, minden esetben a terápia hatástalansága miatt.

A solifenacin valamint az oxybutynin terápiákkal kapcsolatban fellépő mellékhatásokat táblázatban foglaltuk össze, erre vonatkozóan a darifenacin valamint a tolterodin terápiák esetében nem állt rendelkezésre adat

57. Táblázat Mellékhatások

Mellékhatások	Solifenacin	Oxybutynin
szájszárazság, N (%)	3 (7,8%)	18 (66,6%)
látásszervi zavarok, N (%)	2 (5,2%)	1 (3,7%)
székrekedés, N (%)	0	1 (3,7%)
gyomorpanasz, N (%)	3 (7,8%)	1 (3,7%)
köhögés, N (%)	1 (2,6%)	0
hasmenés, N (%)	1 (2,6%)	0