



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Desmopresyna w wybranych
wskazaniach pozarejestacyjnych**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.23.2016

Data ukończenia: lipiec 2016

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
MMN	Monosymptomatyczne moczenie nocne
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UPDRS	ang. Unified Parkinson's Disease Rating Scales, skala oceny ruchowych i behawioralnych objawów choroby Parkinsona
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

Spis treści

1. Informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Technologia oceniania	5
2.1.1. Informacje podstawowe	5
2.1.2. Wskazania zarejestrowane	5
2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	5
2.2. Problem zdrowotny	6
2.3. Technologie alternatywne	9
2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	9
3. Analiza kliniczna	14
3.1. Analiza wskazań	14
3.2. Metodologia analizy klinicznej	14
3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	15
3.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)	17
3.3.2. Opinie eksperckie	19
4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
5. Kluczowe informacje i wnioski	20
6. Źródła	22
7. Załączniki	23
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji	23
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia	23

1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

2016-07-04
PLA.4600.365.2016.JT
PLA.4600.383.2.2016.MB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 poz. 345, z późn. zm.) zawierające substancje czynne objęte zleceniem:

Substancja czynna	Zakres wskazań pozarejestacyjnych
Desmopresyna	Monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia

Typ zlecenia: na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających desmopresynę – na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod	Zakres wskazań objętych refundacją
Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg 30 szt., 5909990068494	Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów między 5 a 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego
Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30 szt., 5909990068548	
Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 tabl., 5909990068579	

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Minirin Melt	Ferring-Léčiva, a.s. K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Republika Czeska

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.) w związku art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 19.07.2016 r. (data wpływu do Agencji: 19.07.2016 r.) pismem znak PLA.4600.383.2016.MB Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków zawierających substancję czynną: desmopresyna we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów powyżej 5 roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia. W wyniku analizy wskazań analityk Agencji zidentyfikował pokrywanie się części zlecanego wskazania off-label ze wskazaniem rejestracyjnym leku Minirin Melt (лиофилizat doustny desmopresyny) ustalono, iż wskazanie pozarejestacyjne stanowi jedynie stosowanie desmopresyny u pacjentów w 6 roku życia. W związku z korespondencją Agencji (poczta elektroniczna) Minister Zdrowia dnia 20.07.2016 r. (data wpływu do Agencji: 26.07.2016 r. pismo wpłynęło drogą elektroniczną, do dnia przekazania raportu nie otrzymano oryginału pisma zmienionego zlecenia) pismem znak PLA.4600.383.2.2016.MB zmienił oceniane wskazanie na: monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia.

W związku z krótkim czasem realizacji zlecenia nie wystąpiono o opinie eksperckie.

2.1. Technologia oceniania

2.1.1. Informacje podstawowe

Grupa farmakoterapeutyczna: wazopresyna i jej analogi, kod ATC: H01BA02

Desmopresyna to strukturalny analog naturalnego hormonu wydzielanego przez tylny płat przysadki mózgowej – argininowazopresyny. Zmiany w budowie chemicznej cząsteczki desmopresyny w porównaniu do argininowazopresyny polegają na dezaminacji cysteiny oraz zastąpieniu L-argininy D-argininą. Wynikiem tego jest znaczące wydłużenie działania przeciwdiuretycznego i całkowity brak działania naczynioskurczowego w dawkach stosowanych klinicznie (ChPL Minirin Melt).

2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Desmopresyna zarejestrowana jest do stosowania w następujących wskazaniach:

- Leczenie moczówki prostej ośrodkowej.
- Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.
- Leczenie objawowe nokturii u dorosłych, związanej z nocnym wielomoczem (objętość moczu wytwarzanego w nocy przekracza pojemność pęcherza moczowego).

2.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas Rada Konsultacyjna w 2009 wydała negatywne stanowisko w zbliżonym wskazaniu, tj. w sprawie finansowania octanu desmopresyny (Minirin Melt) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, które stanowi wskazanie rejestracyjne. Rada dotychczas nie oceniała zasadności dalszego finansowania desmopresyny w ocenianym wskazaniu, tj. w monosymptomatycznym moczeniu nocnym spowodowanym nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia.

Tabela 1. Wcześniejsze opinie wiążące się merytorycznie z dokonywaną oceną.

Dokumenty, nr i data wydania	Opinia/ stanowisko Rady Przejrzystości, Opinia/rekomendacja Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 368/2013 z dnia 16 grudnia 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną desmopresyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rady Przejrzystości uznaje za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych do stosowania doustnego zawierających substancję czynną desmopresyna w chorobie von Willebranda. Uzasadnienie: W postaci donosowej jest do interwencja skuteczna, sprawdzona zmniejszająca konieczność stosowania drogich produktów krwiopochodnych i powinna być refundowana. Postać doustna nie jest rekomendowana w tym wskazaniu ze względu na niską skuteczność.
Opinia Rady Przejrzystości nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnych grup limitowych dla donosowych postaci farmaceutycznych desmopresyny oraz doustnych postaci farmaceutycznych desmopresyny	Rada Przejrzystości uważa za zasadne stworzenie odrębnych grup limitowych na preparaty donosowe vs doustne, pod warunkiem udostępnienia wszystkich preparatów za opłatą ryczałtową, bez dopłat pacjenta.
Uchwała Rady Przejrzystości nr 195 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnych grup limitowych dla donosowych postaci farmaceutycznych desmopresyny oraz doustnych postaci farmaceutycznych desmopresyny	Rada Przejrzystości uzupełnia opinię nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnych grup limitowych dla donosowych postaci farmaceutycznych desmopresyny oraz doustnych postaci farmaceutycznych desmopresyny poniższym uzasadnieniem. Uzasadnienie: Wspólna grupa limitowa dla postaci donosowej i doustnej, z postacią donosową stanowiącą podstawę do wyznaczania limitu finansowania, spowodowała wzrost odpłatności pacjenta dla postaci doustnej. Dawka desmopresyny stosowana u dzieci z moczówką prostą ośrodkową to 5–10 mcg od 1 do 2 razy na dobę. Aeroszol występuje w jednorazowej dawce 10 mcg, co niesie ryzyko przewodnienia i innych poważnych powikłań. Zmiana stosowanej terapii z postaci donosowej na aeroszol spowoduje konieczność ustalenia właściwej dawki dobowej, co pogarsza jakość życia pacjentów, natomiast w przypadku chorych z nawracającymi nieżytami błony śluzowej czy nieżytami alergicznymi, skuteczność leku jest znacznie mniejsza, co wyklucza jego stosowanie. Ponadto aeroszol do nosa powinien być stosowany tylko wówczas, gdy nie jest możliwe stosowanie doustnych postaci farmaceutycznych. Utworzenie odrębnych grup limitowych dla donosowych oraz doustnych postaci farmaceutycznych desmopresyny spowoduje, że podjęzykowe postaci farmaceutyczne desmopresyny nie będą miały wspólnego limitu z postaciami stosowanymi do nosa. Opłata ryczałtowa bez dopłat pacjenta dla postaci doustnej umożliwi dalsze stosowanie terapii z zastosowaniem podjęzykowych postaci desmopresyny, która daje możliwość precyzyjnego dobrania dawki.
Stanowisko nr 17/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania octanu desmopresyny (Minirin Melt) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu	Rada Konsultacyjna rekomenduje nefinansowanie ze środków publicznych octanu desmopresyny (Minirin Melt) w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu, w ramach wykazu leków refundowanych. Uzasadnienie: Desmopresyna jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego, wygodnym w stosowaniu, ale działającym jedynie objawowo. Standardem postępowania w tym schorzeniu są metody nefarmakologiczne, które jednak są mało dostępne w Polsce, głównie ze względu na brak finansowania ze środków publicznych. W zaistniałej sytuacji Rada uznała, że finansowanie desmopresyny może wiązać się z olbrzymimi kosztami, natomiast w interesie pacjentów leżałoby raczej wykorzystanie środków publicznych do poprawy dostępności metod nefarmakologicznych.

2.2. Problem zdrowotny

Moczenie nocne jest to bezwiedne oddawanie moczu w nocy, zdarzające się u dziecka, które opanowało już trening czystości lub ukończyło 5 lat. Występuje u 16% dzieci do 5 r.ż., u 11 % dzieci do 7 r.ż., u 2–3 % nastolatków i u 1 % dorosłych. Ze statystyki wynika, że liczba moczących się maleje z wiekiem i to stało się przyczyną oczekiwania na samoistne ustąpienie moczenia nocnego, bez wdrażania jakiegokolwiek postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Stanowisko takie okazało się niesłuszne, kiedy stwierdzono, że wprawdzie ogólna liczba moczących się dzieci zmniejsza się z wiekiem, ale liczba moczących się intensywnie pozostaje niemal niezmienną.

Etiologia

Obserwowane jest rodzinne występowanie moczenia nocnego. Jeśli matka i ojciec moczyli się w dzieciństwie, to prawdopodobieństwo u dziecka wzrasta do 77%. Ryzyko spada do 43% w przypadku jednego rodzica dotkniętego tą dolegliwością i aż do 15%, jeśli żadne z rodziców nie moczyło się w nocy.

Mówiąc o „moczeniu nocnym” należy pamiętać, że sformułowanie to określa zjawisko, jakim jest bezwiedne zmoczenie łóżka podczas snu, natomiast nie definiuje patologii odpowiedzialnej za ten stan.

Czynnikiem determinującym wystąpienie moczenia jest zaburzenie równowagi pomiędzy objętością wydzielanego moczu a pojemnością pęcherza. Objętość wydzielanego moczu, u dziecka z prawidłową

czynnością nerek, zależy od ilości przyjmowanych płynów oraz od poziomu hormonu antydiuretycznego (wazopresyna produkowana przez przysadkę mózgową). Pojemność pęcherza zależy od prawidłowego rozwoju i funkcjonowania wypieracza (mięsień stanowiący ścianę pęcherza) oraz zwieracza wewnętrznego (szyja pęcherza) i zwieracza zewnętrznego (przepona miednicza). Pojemność pęcherza może być obniżona z powodu wady anatomicznej samego pęcherza (np. zespół wycięcia i wierzchniactwa), ale częściej jest następstwem przerostu wypieracza spowodowanego obecnością przeszkody podpęcherzowej. Przerost jest wynikiem nadmiernej pracy mięśnia i świadczy o występowaniu przeszkody podpęcherzowej, która może mieć charakter anatomiczny (np. zastawki cewki, zwężenie ujścia zewnętrznego cewki) lub czynnościowy (np. brak korelacji zwieracz-wypieracz, brak relaksacji przepony miedniczej). Pokonywanie przeszkody prowadzi do zmian w strukturze kolagenu, powodując obniżenie pojemności i podatności pęcherza. Wyeliminowanie przeszkody jest warunkiem nie tylko ustąpienia moczenia, ale przede wszystkim prawidłowego funkcjonowania górnych dróg moczowych.

Zgodnie z wytycznymi International Children's Continence Society (ICCS) wyróżnia się dwa podstawowe typy moczenia nocnego:

- monosymptomatyczne moczenie nocne (monosymptomatic nocturnal enuresis)
- niemonosymptomatyczne moczenie nocne (nonmonosymptomatic nocturnal enuresis).

Monosymptomatyczne moczenie nocne (MMN), zwane dawniej pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, określa stan, w którym moczeniu nocnemu nie towarzyszą żadne inne objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Ten rodzaj moczenia należy podejrzewać u dziecka, które nigdy nie było suche w nocy lub ma wszystkie noce mokre, przez co najmniej 6 miesięcy. Według ICCS prawdziwie monosymptomatyczne moczenie nocne występuje u mniej niż połowy dzieci z moczeniem nocnym.

W patogenezie MMN wyróżnia się trzy podstawowe stany: poliuria nocna, nocna nadczynność wypieracza oraz podwyższony próg pobudliwości. Istotną rolę w etiologii poliurii nocnej pełni niedobór wazopresyny. Wiadomo, że w warunkach prawidłowych, w godzinach nocnych wzrasta wydzielanie wazopresyny, czego następstwem jest spadek produkcji moczu. Zaburzenie tego fizjologicznego cyklu prowadzi do poliurii nocnej. Stan ten należy odróżnić od poliurii występującej w cukrzycy lub w chorobie nerek. Znacznie częściej poliuria nocna jest następstwem wypijania zbyt dużych ilości płynów w godzinach wieczornych.

Nocna nadczynność wypieracza, to niepoohamowane skurcze pęcherza występujące w ciągu nocy. Ich przyczyna nie została dotąd poznana. Wiadomo jednak, że przy każdym skurczu wzrasta ciśnienie śródpęcherzowe, które podczas silnego skurczu może pokonać zwieracz i spowodować gwałtowne opróżnienie pęcherza.

Podwyższony próg pobudliwości sprawia, że mózg nie rozpoznaje zbyt słabego sygnału z wypełnionego pęcherza. Wielu rodziców zwraca uwagę na głęboki sen moczającego się dziecka i trudności z jego wybudzeniem. Podczas głębokiego snu czucie wypełnienia pęcherza jest obniżone, a gromadząca się duża ilość moczu może doprowadzić do bezwiednego opróżnienia pęcherza.

Istotną rolę w patogenezie moczenia nocnego odgrywają zaparcia i zaburzenia neuropsychiatryczne, wśród których na pierwszym miejscu znajduje się ADHD (attention deficit hyperactivity disorder).

Niemonosymptomatyczne moczenie nocne (NMMN) określa stan, w którym moczeniu nocnemu towarzyszą objawy dzienne pod postacią parć nagłych, popuszczania moczu, częstego oddawania małych porcji moczu itp. Przyczyną jest mała pojemność pęcherza i nadczynność wypieracza występująca na podłożu wady układu moczowego lub wady czy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, stąd określenie moczenie nocne wtórne. Rozpoznaje się je zwykle u dziecka, które miało suche noce, przez co najmniej 6 miesięcy, bez jakiegokolwiek leczenia.

Diagnostyka

Różnorodność czynników wpływających na zjawisko moczenia nocnego sprawia, że dobór odpowiedniej terapii musi być poprzedzony wnikliwą diagnostyką. Ogromną rolę we właściwym zdiagnozowaniu moczenia nocnego ma lekarz pediatra, do którego najczęściej rodzice zgłaszają problem po raz pierwszy. Najważniejszy jest odpowiednio zebrany wywiad, który powinien dotyczyć:

- okoliczności wystąpienia moczenia nocnego
- częstości mokrych nocy i intensywności moczenia
- występowania moczenia w rodzinie
- popuszczania moczu w ciągu dnia i obecności parć nagłych

- występowania zakażeń układu moczowego
- problemów neurologicznych
- zaparć
- ilości i pory przyjmowania płynów i wydalania moczu, tzw. dzienniczek mikcji.

Zapisy w dzienniczku mikcji powinny być prowadzone przez 48 godzin i być niezwykle rzetelne. Dla ich właściwej interpretacji konieczne jest wykonanie, co najmniej trzech zapisów w odstępach dwu-trzytygodniowych.

Badanie przedmiotowe musi obejmować dokładną inspekcję okolicy krzyżowo-ogonowej oraz zewnętrznych narządów płciowych, z badaniem czucia na kroczu. Konieczne są kilkakrotne badania moczu z oznaczeniem ciężaru właściwego w moczu dziennym i nocnym (pobranie moczu np. o godzinie 1-ej i 13-tej). U każdego dziecka należy wykonać badanie USG nerek i pęcherza z oceną zalegania moczu po mikcji oraz oceną stopnia wypełnienia jelita grubego.

W przypadku stwierdzenia zakażeń układu moczowego, współistnienia objawów dziennych, objawów neurologicznych czy nieprawidłowości w obrazie USG, konieczne jest rozszerzenie diagnostyki o badania radiologiczne i urodynamiczne.

Leczenie

Leczenie należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu przyczyny moczenia nocnego. Po pierwsze należy dążyć do wyeliminowania tej przyczyny.

Podstawową formą terapii jest modyfikacja zachowań i nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu oraz stolca. Należy zwrócić uwagę na odpowiednią podaż płynów dotyczącą zarówno ilości, jak i pory przyjmowanych płynów. U dziecka z małą pojemnością czynnościową pęcherza (pojemność należna u dziecka do 12 r.ż. = wiek x 30 ml +30), terapię należy rozpocząć od powiększenia tej pojemności poprzez stopniowe wydłużanie odstępów pomiędzy mikcjami. Natomiast w przypadku przetrzymywania i zbyt rzadkiego oddawania moczu, terapia powinna polegać na świadomym zwiększeniu częstości mikcji.

Likwidacja zaparć i uregulowanie oddawania stolca jest niezbędne dla osiągnięcia efektu terapeutycznego u dziecka z moczeniem.

Farmakoterapia ma swoje niekwestionowane miejsce w leczeniu moczenia nocnego, ale jej efektywność zależy od właściwego doboru leku, zależnie od przyczyny moczenia.

W leczeniu MMN spowodowanego poliurią nocną z niedoboru wazopresyny, lekiem z wyboru jest desmopresyna (syntetyczny analog wazopresyny). W trakcie stosowania desmopresyny ustąpienie moczenia lub wyraźną poprawę obserwuje się u około 70% leczonych dzieci. U 20–30% pacjentów uzyskuje się trwałe wyleczenie. Nawrót moczenia po 3–4 miesięcznej kuracji, nie należy traktować, jako niepowodzenie leczenia, a jedynie jako sygnał, że nie doszło jeszcze do osiągnięcia prawidłowego profilu dobowego zagęszczania moczu i kurację powinno się powtórzyć. W ostatnich latach ukazało się kilka prac, z których wynika, że im dłuższy okres leczenia desmopresyną, tym mniejsze ryzyko nawrotu moczenia nocnego.

Stosując farmakoterapię należy pamiętać, że niektóre dzieci z poliurią nocną mają także nadczynność wypieracza i właściwy efekt terapeutyczny można uzyskać dopiero po zastosowaniu skojarzonego leczenia: desmopresyna + oksybutynina.

Leki antycholinergiczne (oksybutynina, tolterodyna, propiweryna), redukując niepożądane skurcze wypieracza, zwiększając czynnościową pojemność pęcherza, dzięki czemu znajdują zastosowanie w leczeniu moczenia nocnego, szczególnie u dzieci z MMN spowodowanym nocną nadczynnością wypieracza oraz u dzieci z NMMN. Terapia preparatami antycholinergicznymi powinna być poprzedzona badaniem urodynamicznym, a w czasie jej trwania należy systematycznie kontrolować zaleganie moczu po mikcji.

Stosowana do niedawna imipramina, została całkowicie wycofana z terapii moczenia nocnego, ze względu na jej dużą kardiotoksyczność.

Inną metodą leczenia moczenia nocnego jest alarm nocny. Ma on zastosowanie u dzieci z moczeniem nocnym i podwyższonym progiem pobudliwości. Budzi on dziecko natychmiast po tym jak pierwsze krople moczu pojawiają się na specjalnej wkładce lub na majteczkach połączonych z czujnikami. W ten sposób mózg zaczyna rozpoznawać słaby dotąd sygnał z wypełnionego pęcherza poprzez silny bodziec dźwiękowy. Z czasem szlak sygnału pęcherz-mózg wzmacnia się na tyle, że już bez alarmu mózg rozpoznaje sygnał z pęcherza i przerywa sen dziecka. Dziecko budzi się, kiedy ma wypełniony pęcherz i idzie oddać mocz. Terapia trwa minimum 10–12

tygodni i daje pozytywny efekt w 70% przypadków. Jest to terapia przeznaczona dla dobrze zmotywowanej i współpracującej rodziny.

Powyższe metody leczenia nie są refundowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Rodzice często nie decydują się na leczenie z powodu trudnej sytuacji materialnej, a dziecko moczy się pogłębiając zaburzenia emocjonalne i lęki, obniżając poczucie własnej wartości. Dziecko izoluje się ze społeczności, w której żyje. Boi się spania poza domem, więc nie uczestniczy w wycieczkach i wyjazdach wakacyjnych. Dzieci moczące się w nocy czują się gorsze i inne niż ich rówieśnicy, prezentują często zaburzenia psychologiczne, ale są one efektem, a nie przyczyną moczenia nocnego, jak jeszcze do niedawna sądzono.

Od świadomości rodziców oraz wiedzy lekarza zależą losy moczącego się dziecka. Należy pamiętać, że u 20% dzieci z moczeniem nocnym występują wady i zaburzenia czynnościowe w obrębie układu moczowego i/lub układu nerwowego i tę grupę trzeba wydzielić spośród wszystkich moczących się dzieci.

Wczesne zdiagnozowanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwala uchronić dziecko przed poważnymi zaburzeniami nie tylko w sferze emocjonalnej, ale czasem także zapobiec trwałemu uszkodzeniu pęcherza i nerek.

2.3. Technologie alternatywne

Wytyczne dopuszczają stosowanie alarmu wybudzeniowego równocześnie ze stosowaniem desmopresyny oraz wskazują na możliwość stosowania desmopresyny po niepowodzeniu terapii alarmem wybudzeniowym. W odnalezionych badaniach klinicznych głównym komparatorem dla desmopresyny było stosowanie alarmu lub leków stosowanych w dalszych liniach leczenia, np. oksybutyniny.

2.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących terapii monosymptomatycznego moczenia nocnego. Desmopresyna zalecana jest w drugiej linii leczenia pacjentów po niepowodzeniu postępowania wspomagającego i motywującego. Zaleca się picie płynów obojętnych (woda, soki, słaba herbata), natomiast unikanie napojów gazowanych zawierających kofeinę (coca-cola) oraz bogatych w wapń (mleko, kakao, płynna czekolada). Większość rekomendacji wskazuje, iż leczenie monosymptomatycznego moczenia nocnego nie jest konieczne u dzieci poniżej 5 roku życia, tym samym dopuszczając terapię u dzieci powyżej 5 roku życia. Wytyczne wskazują również, u pacjentów można stosować leczenie doraźne desmopresyną w sytuacjach szczególnych, tj. wtedy gdy dziecko spędza noc poza domem np. podczas wycieczki szkolnej.

Tabela 2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Kanada, Feldman 2016 Terapia moczenia nocnego u dzieci. Siła i jakość rekomendacji zostały ocenione w skali: I – dowody na podstawie wyników metaanaliz RCT, II-1 – dowody na podstawie, co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną (nie RCT), II-2 – dowody na podstawie, co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, II-3 – dowody na podstawie badań niekomparatywnych, rejestrów pacjentów, III – opinie eksperckie; A – silna rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości (RCT), B – rekomendacja oparta na dowodach o umiarkowanej jakości, C – rekomendacja wydana pomimo bezpośrednich dowodów skuteczności, oraz przy sprzecznych dowodach jakości, D – istnieją niskiej jakości dowody	Zaleca się wyjaśnić dziecku cel terapii, jakim jest wstawanie w nocy i korzystanie z toalety. Zaleca się ocenić dostępność korzystania z toalety dla dziecka. Zaleca się unikanie napojów bogatych w kofeinę oraz nadmiaru spożywanych płynów w godzinach wieczornych. Zaleca się opróżnianie pęcherza u dziecka bezpośrednio przed spoczynkiem nocnym. Zaleca się zrezygnowanie ze stosowania pieluch u dziecka. Zaleca się włączanie dziecka w obowiązki związane ze sprzątaniem łóżka, zmianą pościeli, itp. o ile jest to odbierane przez dziecko, jako kara. Zaleca się wspierania poczucia własnej wartości u dziecka. Dzieci, u których moczenie nocne nie jest stresujące nie powinny otrzymywać leczenia. Rodzice powinni zostać poinformowani w zakresie eliminacji poczucia winy u dziecka oraz nie stosowaniu kar (BIII). Najwyższą efektywność terapii wykazało stosowanie alarmu wybudzającego, w długim okresie obserwacji zniesienie objawów moczenia nocnego uzyskano u mniej niż 50% pacjentów. Alarm wybudzający powinien być stosowany w terapii dzieci starszych pochodzących z rodzin o wysokiej motywacji (AI) Terapia farmakologiczna z użyciem desmopresyny znajduje sytuacje w specjalnych sytuacjach, tj., gdy dziecko spędza noc poza domem, lub gdy użycie alarmu wybudzającego jest niepraktyczne (AI). Należy pamiętać, aby w trakcie przyjmowania desmopresyny ograniczyć spożywanie płynów na 1 godzinę przed przyjęciem leku oraz przez 8 godzin później. W przypadku pacjentów opornych na leczenie dopuszcza się stosowanie imipraminy, jednakże należy pouczyć rodziców o niebezpieczeństwie przedawkowania leku. Leczenie monosymptomatycznego moczenia nocnego powinno być prowadzone w sposób pozwalający na minimalizację wpływu na psychikę dziecka. System nagradzania dziecka i prowadzenia do toalety bez pełnego wybudzenia nie jest rutynowo zalecany (I)

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>przeciwko rekomendowanej interwencji, E – istnieją dowody wysokiej jakości przeciwko rekomendowanej interwencji, F – nie odnaleziono wystarczających dowodów, aby wydać rekomendację</p>	
<p>Polska, Jobs 2014</p> <p>Moczenie nocne u dzieci – aktualnie obowiązujące definicje i standardy postępowania.</p> <p>Nie opisano metodologii przygotowania wytycznych.</p>	<p>Monosymptomatyczne moczenie ustępuje stopniowo wraz z dorastaniem pacjentów, a grupa zmniejsza się, co roku o około 15%. Jednak z uwagi na konsekwencje dolegliwości dla psychiki dziecka oraz jej uciążliwość warto wcześniej podjąć działania terapeutyczne.</p> <p>Leczenie moczenia zawsze dotyczy nie tylko pacjenta, ale także jego najbliższych. Postępowanie wstępne powinno objąć walkę z zaparciami oraz analizę nawyków żywieniowych dziecka i jego rodziny. Proponowaną pomoc dzielimy na dwa etapy: pierwszy obejmuje postępowanie nefarmakologiczne, drugi – stosowanie leków lub alarmu wybudzeniowego.</p> <p>Po zaznajomieniu pacjenta i rodziców z proponowanymi sposobami sporządzania notatek na temat nocy mokrych i suchych oraz spożywania płynów (kalendarz moczenia), a także po rozmowie motywującej zainteresowanych do stosowania zaleceń należy bardzo mocno podkreślić konieczność eliminacji poczucia winy u dziecka. Rodzice muszą wiedzieć, że nie wolno stosować kar za „mokre noce”, należy natomiast chwalić postępy i angażować dziecko we wspólne działania, takie jak zmiana pościeli czy piżamy, aby czuło się współuczestnikiem walki z problemem.</p> <p>W pierwszym etapie zalecamy reżim płynowy, który polega na ograniczeniu spożywania napojów po wczesnej kolacji i zakazie picia w nocy. Wieczorem pacjenci nie powinni pić napojów gazowanych, zawierających kofeinę i bogatych w wapń. Natomiast w ciągu dnia należy zachęcać dziecko do spożywania płynów. Po 14 następujących po sobie suchych nocach można zaprzestać stosowania reżimu płynowego, po 30 kolejnych suchych nocach terapię uznajemy za zakończoną.</p> <p>W drugim etapie, który wprowadzamy po około 3 miesiącach przy niepowodzeniu leczenia nefarmakologicznego, nie rezygnujemy z już stosowanego postępowania wspomagającego i motywującego. Decydując się na rozpoczęcie leczenia farmakologicznego, musimy wiedzieć, czy dziecko należy do podgrupy z małą pojemnością pęcherza, czy do tych pacjentów, u których występuje niedobór wazopresyny.</p> <p>W pierwszym przypadku stosuje się leki zmniejszające czucie w pęcherzu (takie jak oksybutynina). Chlorowodorek oksybutyniny zmniejsza napięcie i częstość mimowolnych skurczów mięśnia wypieracza, opóźnia wystąpienie uczucia parcia na mocz oraz zwiększa pojemność pęcherza moczowego. Lek działa bezpośrednio na mięśnie gładkie pęcherza moczowego, a także blokuje receptory cholinergiczne we włóknach mięśniowych. Na skutek jego podawania dziecko w ciągu dnia jest w stanie wydłużyć przerwy między mikcjami, zwiększając w ten sposób pojemność pęcherza. Leczenie u pacjentów, którzy ukończyli 5. rok życia, stosowane w dawce 5–15 mg/dobę, zwykle trwa 3–4 miesiące, ale poprawa nastąpić może już po kilku dniach. Taka terapia powinna być prowadzona przez nefrologa lub urologa, a monitorowana za pomocą badania urodynamicznego.</p> <p>W przypadku drugiej podgrupy podaje się syntetyczne analogi wazopresyny (desmopresyny), aby zmniejszyć ilość moczu produkowanego w godzinach nocnych. Tu także leczenie prowadzi się przez kilka miesięcy, a poprawa pojawia się po 2–3 dniach.</p> <p>Desmopresyna jest na rynku dostępna w postaci tabletek oraz w formie podjęzykowej („melt”). Decydując się na tabletki, leczenie rozpoczynamy od dawki 0,2 mg/dobę stosowanej jednorazowo, około 60 minut przed zaśnięciem; dawkę można bezpiecznie zwiększyć do 0,4 mg/dobę. W przypadku stosowania formy „melt” początkową dawką jest 120 µg podane jednorazowo 30–60 minut przed zaśnięciem; dawkę można zwiększyć do 240 µg na dobę. Po uzyskaniu poprawy leczenie należy kontynuować, przez co najmniej 3 miesiące. Po tym czasie podejmujemy próbę okresowego odstawienia leku pod kontrolą oceny moczenia; nie należy go odstawiać nagle, gdyż powiązane jest to z większym odsetkiem nawrotów niż w przypadku stopniowego zmniejszania dawki lub podawania preparatu, co drugi dzień. Za brak odpowiedzi na leczenie uznaje się redukcję mokrych nocy o mniej niż 50%.</p> <p>Leczenie desmopresyną jest wskazane tylko u dzieci z moczeniem monosymptomatycznym i nie wolno go stosować w postaciach wtórnych. U dzieci z nawykowym spożywaniem nadmiernej ilości płynów lek może doprowadzić do ciężkiej, objawowej hiponatremii, a u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek może pogorszyć funkcję tego narządu. Warunkiem zakwalifikowania do farmakoterapii jest ponadto prawidłowe ciśnienie tętnicze.</p> <p>U 70–90% dzieci można osiągnąć zadowalający efekt leczenia w postaci ustąpienia moczenia. Jednak u części pacjentów po odstawieniu leku obserwuje się nawrót dolegliwości.</p> <p>W tych przypadkach można ponownie zastosować terapię, szczególnie mając na uwadze zjawisko zmiennej odpowiedzi klinicznej na takie samo postępowanie.</p> <p>Niemniej w razie braku pożądanego efektu leczenia pierwszego rzutu dalsze stosowanie leków powinno być prowadzone w ośrodku specjalistycznym.</p>
<p>Europa, ESPU 2013</p> <p>Wytyczne postępowania w schorzeniach z zakresu urologii dziecięcej.</p> <p>Siła i jakość rekomendacji: 1a – dowody na podstawie wyników metaanaliz RCT, 1b – dowody na podstawie co najmniej jednego</p>	<p>Leczenie nie jest konieczne u młodszych dzieci (poniżej 5 roku życia), u których możliwe jest spontaniczne wyleczenie (2A)</p> <p>Dzienniczek mikcji oraz ankiety kwestionariuszowe powinny być stosowane w celu wykluczenia objawów dziennych (2A).</p> <p>Badanie moczu jest wskazane, w celu wykluczenia obecności zakażeń lub potencjalnych innych przyczyn moczenia nocnego, takich jak moczówka prosta (2B).</p> <p>Środki wspomagające mają ograniczoną skuteczność, i powinny być stosowane w terapii złożonej, leczenie farmakologiczne oraz stosowanie alarmów wykazują najwyższą skuteczność (2B).</p>

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>RCT, 2a – dowody na podstawie co najmniej jednego poprawnie zaprojektowanego badania z grupą kontrolną (nie RCT), 2b – dowody na podstawie co najmniej jednego poprawnie zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego, 3 – dowody na podstawie badań niekomparatywnych, 4 – opinie eksperckie; A – silna rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości (RCT), B – rekomendacja oparta na dowodach o umiarkowanej jakości, C – rekomendacja wydana pomimo bezpośrednich dowodów skuteczności.</p>	<p>Terapia z użyciem alarmu wybudzeniowego rekomendowana jest, jako najbardziej skuteczna w zaburzeniach pobudzenia i odznacza się niskim odsetkiem nawrotu choroby. Terapia z użyciem alarmu może powodować problemy ze stosowaniem się do leczenia, z uwagi na obciążenie całej rodziny (1B). Leczenie desmopresyną wykazało skuteczność. Odsetek uzyskanych odpowiedzi na leczenie wyniósł 70%, jednakże terapia wiąże się z wysokim odsetkiem nawrotów (1A).</p> <p>Wybór metody leczenia powinien być dokonany w oparciu o konsultacje z rodzicami. Rodzice powinni być poinformowani o dostępnych formach leczenia, ich wadach i zaletach obu terapii (4B).</p>
<p>Polska, Baka-Ostrowska 2012</p> <p>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczającym się w nocy. Departament Matki i Dziecka Ministerstwa Zdrowia.</p> <p>Nie opisano metodologii przygotowania wytycznych.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Objawy dzienne oraz zaparcia towarzyszące moczeniu nocnemu, leczy się w pierwszej kolejności. 2. Monosymptomatyczne moczenie nocne leczy się w następujący sposób: <ol style="list-style-type: none"> a. Postępowaniem i leczeniem obejmuje się całą rodzinę chorego dziecka b. Leczenie prowadzi się w dwóch etapach: <ol style="list-style-type: none"> i. I etap obejmuje postępowanie wspomagające i motywujące i rozpoczyna się zastosowaniem reżimu płynowego polegającego na ograniczeniu spożycia płynów wieczorem oraz wprowadzeniu zakazu spożywania płynów w nocy. Zaleca się picie płynów obojętnych (woda, soki, słaba herbata), natomiast unikanie napojów gazowanych zawierających kofeinę (coca-cola) oraz bogatych w wapń (mleko, kakao, płynna czekolada). Czas, od którego należy stosować ograniczenia płynowe, oraz ilość płynu, ustala się po przeanalizowaniu dzienniczka mikcji. ii. II etap obejmuje podawanie leków lub stosowanie alarmu wybudzeniowego; c. Brak efektów terapeutycznych w leczeniu, o którym mowa w pkt b stanowi wskazanie do leczenia specjalistycznego. d. Niedopuszczalne jest rozpoczynanie leczenia moczenia nocnego od podawania desmopresyny. e. Lekarz może podjąć decyzję o nieprzerwywaniu przez rodziców wybudzania dziecka w nocy w celu oddania moczu, jeżeli praktyka ta została rozpoczęta przed podjęciem leczenia. 3. Postępowanie wspomagające i motywujące trwa przez cały okres leczenia i ma na celu zmianę nieprawidłowych nawyków związanych z przyjmowaniem płynów i oddawaniem moczu oraz stolca. W trakcie postępowania zwraca się uwagę na eliminację poczucia winy u dziecka oraz kar, jeśli były stosowane. 4. W leczeniu zaparć w pierwszej kolejności wdraża się zalecenia dietetyczne oraz środki zmiękczające stolec. 5. W celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz zaleca rodzicom dziecka moczającego się w nocy prowadzenie kalendarza moczenia nocnego, tak by jego stosowanie dawało pozytywne efekty motywacyjne, a nie wykazywało porażki dziecka. Sposób prowadzenia kalendarza moczenia nocnego dostosowuje się do wieku i rozwoju intelektualnego dziecka. 6. Skuteczność stosowania reżimu płynowego, o którym mowa w pkt 2 lit. b, ii, ocenia się po 3 miesiącach stosowania na podstawie kalendarza moczenia nocnego. 7. Stosowaną formą leczenia może być alarm wybudzeniowy. Zastosowanie alarmu wybudzeniowego zaleca się szczególnie u dzieci z podwyższonym progiem pobudliwości. Istotą takiego leczenia jest zmiana niekontrolowanego moczenia nocnego w kontrolowane oddawanie moczu w nocy (nokturia). W chwili pojawienia się pierwszej kropli moczu alarm dźwiękowy ma za zadanie wybudzić dziecko, które powinno dojść do toalety i świadomie oddać mocz. 8. Monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane poliurią nocną nieustępującą po zastosowaniu, co najmniej 3-miesięcznego reżimu płynowego, leczy się desmopresyną stosowaną łącznie z reżimem płynowym. W przypadku nieskuteczności leczenia desmopresyną można zastosować leczenie alarmem wybudzeniowym. 9. U dzieci, które nie odpowiedziały na leczenie desmopresyną lub alarmem wybudzeniowym, przeprowadza się analizę czynników mogących powodować niepowodzenie terapii w celu połączonego zastosowania alarmu z jednoczesnym podawaniem desmopresyny. 10. Jeżeli analiza czynników mogących powodować niepowodzenie terapii wskazuje na nadczynność wypieracza, dziecko skieruje się na konsultację specjalistyczną do lekarza specjalisty w dziedzinie urologii dziecięcej lub nefrologii dziecięcej, który podejmuje decyzje o rodzaju dalszego leczenia. Stosowanie skojarzonego leczenia desmopresyną wraz z oksybutyniną wymaga wcześniejszej konsultacji specjalistycznej. 11. Przed każdym kolejnym etapem leczenia lekarz określa skuteczność dotychczas stosowanej terapii. Skuteczność terapii ocenia się według następującej skali: <ol style="list-style-type: none"> a. Sukces terapeutyczny – całkowite ustąpienie objawów lub maksymalnie jeden epizod moczenia nocnego w miesiącu

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>b. Dobra odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy o 90%</p> <p>c. Częściowa odpowiedź kliniczna – zmniejszenie liczby mokrych nocy od 89% do 50%</p> <p>d. Brak odpowiedzi na leczenie – zmniejszenie liczby mokrych nocy o mniej niż 50%.</p> <p><u>Postępowanie w przypadku braku odpowiedzi na leczenie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, zaleca się powtórzenie przedstawionego powyżej schematu leczenia po upływie kilku do kilkunastu miesięcy 2. O długości przerwy przed ponownym podjęciem leczenia decyduje lekarz specjalista w dziedzinie urologii dziecięcej lub nefrologii dziecięcej. 3. Powtórzenie leczenia prowadzone jest przez lekarza specjalistę w dziedzinie urologii dziecięcej lub nefrologii dziecięcej.
<p>Wie ka Brytania, Delgado 2010</p> <p>Zalecenia NICE w zakresie terapii moczenia nocnego.</p> <p>Przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspertów.</p>	<p>Nie należy ograniczać spożycia płynów u pacjentów w ciągu dnia.</p> <p>Przed rozpoczęciem terapii moczenia nocnego, zachęcaj dziecko do regularnego korzystania z toalety w ciągu dnia (4–7 razy dziennie, w tym tuż przed udaniem się na spoczynek nocny).</p> <p>W przypadku starszych dzieci i młodych dorosłych zaleca się nagradzanie postępowania zgodnego z ustalonymi zasadami, np. korzystanie z toalety przed snem, picie rekomendowanych objętości płynów w ciągu dnia, branie leków, pomoc w zmianie pościeli, a nie „suchych nocy”.</p> <p>Budzenie, ani prowadzenie dziecka do toalety w ciągu nocy nie wpływa na długofalowe ograniczenie moczenia nocnego.</p> <p>Budzenie dziecka w ciągu nocy może stanowić wspomagającą terapię krótkoterminową, np. w czasie wakacji lub podczas nocowania poza domem.</p> <p>Młodzi dorośli, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie mogą odnieść korzyść ze stosowania alarmu nocnego, w celu skorzystania z toalety w nocy.</p> <p>Nie zaleca się stosowania treningów wstrzymywania moczu lub przerywania mikcji, gdyż nie wykazały one skuteczności leczenia.</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Zaleca się stosowanie alarmu nocnego u dzieci i młodych dorosłych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dotyczące zaleceń w zakresie ilości spożywanych płynów, częstotliwości korzystania z toalety, z wyłączeniem pacjentów, którzy odmawiają tej metody leczenia lub metoda nie jest optymalna w opinii lekarza.</p> <p>Rodzice powinni pomagać dziecku w obudzeniu się i dotarciu do toalety.</p> <p>Jeśli terapia wybudzeniowa nie przynosi efektów, zaleca się dodanie do terapii, leczenia desmopresyną. W przypadku, gdy dziecko lub rodzice nie wyrażają zgody na dalsze stosowanie alarmu wybudzeniowego, zaleca się stosowanie wyłącznie desmopresyny.</p> <p>Desmopresyna ponadto zaleca jest w przypadku, gdy leczenie ukierunkowane jest na szybkie uzyskanie efektu.</p> <p>W przypadku nawrotu moczenia nocnego u pacjenta, u którego efekt przyniosło stosowanie alarmu wybudzeniowego po zaprzestaniu terapii; zaleca się ponowną terapię z użyciem alarmu wybudzeniowego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi na terapię skojarzoną desmopresyną oraz alarmem wybudzeniowym zaleca się ponowną diagnostykę pacjenta u lekarza specjalisty. Rozważyć można leczenie lekami antycholinergicznymi, w tym tolterodyna lub oksybutyniną w skojarzeniu z desmopresyną.</p> <p>W przypadku braku skuteczności ww. leczenia, można rozważyć terapię imipraminą, lecz jedynie w porozumieniu z lekarzem specjalizującym się w leczeniu nieodpowiadającego na leczenie moczenia nocnego.</p>
<p>USA, Ramakrishnan 2008</p> <p>Diagnostyka i leczenie moczenia nocnego.</p> <p>Jakość dowodów została oceniona w skali SORT: A – wysokiej jakości spójne dowody skuteczności, B – dowody skuteczności umiarkowanej jakości lub niespójne, C – dowody oparte o konsensus ekspertów, praktykę kliniczną, opinie eksperckie, serie przypadków, lub sprzeczne dowody skuteczności</p>	<p>Leczenie pierwotnego moczenia nocnego rozpoczyna się od edukacji dziecka oraz rodziców w zakresie problemu zdrowotnego, objawów i powikłań. Objawy i powikłała powinny być możliwie szybko zidentyfikowane oraz wyłączone przed rozpoczęciem terapii objawów nocnych (C).</p> <p>Jeżeli moczenie nocne nie wywołuje u dziecka nasilenia stresu, leczenie nie jest konieczne. Rodzice powinni zostać poinformowani o stanie psychicznym dziecka oraz powinni uzyskać poradę w zakresie eliminacji poczucia winy, zawstydzienia u dziecka oraz eliminacji karaniami (C).</p> <p>Alarm wybudzeniowy jest skuteczny u dzieci z monosymptomatycznym moczeniem nocnym, utrwalenie efektu leczenia np. poprzez zwiększanie ilości spożytych płynów w godzinach wieczornych mające na celu powiększenie objętości pęcherza moczowego powinno być stosowane po uzyskaniu pozytywnych efektów leczenia obejmujących uzyskanie, co najmniej 14 kolejnych suchych nocy (A).</p> <p>Trening suchego łóżka oraz trening pęcherza w monoterapii nie są zalecane w leczeniu pierwotnego moczenia nocnego (B).</p> <p>Leki antycholinergiczne są użyteczne w terapii dzieci z ograniczoną objętością pęcherza moczowego wywołaną nadaktywnością wypieracza, u których występuje moczenie dzienne lub, które nie odpowiadają na leczenie desmopresyną (B).</p> <p>Desmopresyna wykazuje się najwyższą skuteczności u dzieci z objawami monosymptomatycznego moczenia nocnego wywołanego nocną poliurią oraz prawidłową objętością pęcherza moczowego (A).</p>
<p>Nowa Zelandia, PSNZ 2005</p> <p>Moczenie nocne – wytyczne Towarzystwa Pediatrycznego.</p> <p>Jakość dowodów i rekomendacji została oceniona zgodnie ze skalą SIGN: 1++ – wysokiej jakości</p>	<p>Dzienne objawy moczenia powinny być rozwiązane przed przystąpieniem do terapii moczenia nocnego (B).</p> <p>Leczenie nie jest zlecane w przypadku, gdy rodzice nie uznają moczenia nocnego u dziecka za uciążliwe oraz u dzieci poniżej 7 r.ż. (BP).</p> <p>Należy stosować terapię wspomagającą opartą o edukację rodziców w zakresie choroby oraz</p>

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>dowody skuteczności oparte o metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, lub RCT wysokiej jakości o bardzo niskim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 1+ – umiarkowanej jakości dowody skuteczności oparte o metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, lub RCT wysokiej jakości o niskim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 1- – metaanalizy oraz przeglądy systematyczne RCT i RCT o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 2++ – wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań z grupą kontrolną, kohortowych; 2+ – wysokiej jakości badania z grupą kontrolną, kohortowe o niskim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 2- – badania z grupą kontrolną, kohortowe o wysokim ryzyku wystąpienia błędu systemat.; 3 – serie przypadków, opisy przypadków; 4 – opinie eksperckie. Siła rekomendacji: A – rekomendacja oparta o dowody jakości 1++ lub 1+; B – rekomendacja oparta o dowody 2++, lub ekstrapolację wyników z badań o poziomie jakości 1++ lub 1+; C – rekomendacja oparta o dowody 2+, lub ekstrapolację wyników z badań o poziomie jakości 2++; D – rekomendacja oparta o dowody 3 lub 4, lub ekstrapolację wyników z badań o poziomie jakości 2+. Ponadto oznaczono rekomendacje, które uznano za najlepszą praktykę kliniczną – BP (Best Practice)</p>	<p>zapobiegania karaniu dzieci za przypadki moczenia nocnego (B). Terapie behawioralne z użyciem nagród powinny zostać wykorzystane przed rozpoczęciem stosowania alarmów wybudzeniowych lub terapii farmakologicznej (B) Można stosować program kontrolowanego wybudzania dziecka w nocy (B) Trening trzymania moczu nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia (B). Zaleca się unikanie napojów kofeinowych oraz alkoholu w godzinach poprzedzających sen (B). Trening suchego łóżka nie jest zalecany w pierwszej linii leczenia (B). Zaleca się równoczesne leczenie zaparć (B) Interwencje oparte o alarm wybudzeniowy: Zaleca się stosowanie alarmu wybudzeniowego w leczeniu moczenia nocnego (A). Zaleca się zachęcanie dzieci do spożywania większej objętości płynów w godzinach poprzedzających sen, jeśli uzyskano brak moczenia nocnego przez kolejnych 14 nocy (B). System alarmu wybudzeniowego powinien być stosowany u dzieci z nawracającym moczeniem nocnym (A). <u>Interwencje farmakologiczne:</u> Desmopresyna jest zalecana do stosowania u dzieci, podczas nocy spędzanych poza domem (np. wycieczki szkolne) (A). Zaleca się stosowanie najniższej skutecznie działającej dawki desmopresyny (B). Zaleca się obniżenie spożycia płynów w godzinach wieczornych podczas stosowania desmopresyny (B). Desmopresyna rekomendowana jest w leczeniu skojarzonym z alarmem wybudzeniowym, jeśli zachodzi taka potrzeba (C) Rekomenduje się prowadzenie leczenia u lekarza specjalisty, w przypadku gdy konieczne jest długoterminowe przyjmowanie desmopresyny (BP) Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne nie powinny być stosowane w leczeniu moczenia nocnego (A). Inne leki niż desmopresyna nie są zalecane w pierwotnej terapii moczenia nocnego (B). Oksybutynina może być stosowana u pacjentów z zaburzeniami działania pęcherza moczowego oraz pacjentów nieodpowiadających na leczenie desmopresyną (B). Inne terapie: Psychoterapia powinna być stosowana u pacjentów z zaburzeniami o naturze psychologicznej (B). Interwencja chirurgiczna w zakresie udrożnienia górnych dróg oddechowych może wykazywać skuteczność w terapii moczenia nocnego (C). Dzieci powyżej 7 roku życia mogą wykorzystywać w leczeniu elementy autosugestii (B). Zaleca się postępowanie dietetyczne ubogie w wapń u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (B). Jeśli to możliwe, zaleca się stosowanie laserowej akupunktury w terapii moczenia nocnego (B).</p>
<p>Polska, Sieniawska 2003 Postępowanie w moczeniu nocnym u dzieci – stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów. Nie opisano metodologii przygotowania wytycznych.</p>	<p>Faza wstępna We wstępnej fazie leczenia należy zalecić zmianę trybu życia i diety dziecka oraz stosowanych przez opiekunów metod wychowawczych. Nie należy poić dziecka w nocy. Ze względu na działanie moczopędne, należy unikać podawania napojów gazowanych po południu oraz owoców i jarzyn przed snem. Dziecko powinno rozpoczynać noc z pustym pęcherzem. Leżenie po obiedzie przez 1 godzinę zmniejsza zmęczenie, powodujące bardzo głęboki sen w nocy. Dziecko powinno uczestniczyć w prowadzeniu zeszytu obserwacji, w którym zapisywane są noce "suche". U niektórych dzieci poprzez wprowadzenie porannego obowiązku samodzielnego sprzątnięcia mokrej bielizny i pościeli wzmacnia się kontrolę mikcji i ułatwia budzenie przy uczuciu przepelnionego pęcherza. Nie powinno się używać pieluch lub pieluchomajtek u dzieci po 3. rz., ponieważ osłabiają motywację dziecka do wstawania w nocy w celu oddania moczu i opóźniają rozwój kontroli nad pęcherzem. Alarmy dźwiękowe Alarmy dźwiękowe są bardzo przydatne w ćwiczeniu świadomej kontroli nad oddawaniem moczu. Ponieważ są drogie i trudno dostępne, w naszych warunkach jako wstępne leczenie zaleca się wysadzanie dziecka na nocnik przy dźwięku budzika po 3 pierwszych godzinach snu. U całkowicie wybudzonego dziecka pożądany efekt uzyskuje się zazwyczaj po miesiącu; niecałkowite wybudzenie i wysadzanie śpiącego dziecka utrwala jedynie jego dotychczasowe nawyki. Jeśli postępowanie nefarmakologiczne nie daje efektu, a ograniczenie podaży płynów przed snem nie powoduje wzrostu zagęszczenia moczu, to u dzieci z PIMN można rozpocząć podawanie desmopresyny. Desmopresyna Podawanie desmopresyny u dzieci z PIMN jest bezpieczne. W piśmiennictwie medycznym istnieją doniesienia o złej jakości do leczenia desmopresyną, które doprowadziło do zatrucia wodnego. Desmopresynę stosuje się w postaci kropli do nosa lub tabletek, podając lek tuż przed snem. Leczenie rozpoczyna się od dawki 7 µg (po 1 kropli zawierającej 3,5 µg desmopresyny do każdego przewodu nosowego; jeżeli dostępny jest odpowiedni zakraplacz, lepiej zacząć od dawki 5 µg/dobę) lub od 1 tabletki po 0,1 mg (co odpowiada 10 µg desmopresyny podanej donosowo; 1 tabletkę po 0,2 mg odpowiada 20 µg leku w postaci kropli). Dawkę ustala się indywidualnie, na ogół wynosi ona 5–35 µg lub 0,2–0,4 mg, jeżeli lek przyjmowany jest w postaci tabletek. Zalecane jest podawanie desmopresyny przez 3 miesiące, z jedynotgodniową przerwą. Okres podawania można wydłużyć do 6–12 miesięcy. Po zakończeniu leczenia należy jednak pamiętać o możliwości nawrotu moczenia. Terapię desmopresyną można powtarzać. U pacjentów, u których w trakcie podawania desmopresyny nadal</p>

Kraj/ region organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>występuje moczenie nocne, mimo zwiększenia ciężaru względnego moczu z pierwszej porannej mikcji, należy rozważyć podawanie imipraminy lub chlorowodoru oksybutyniny.</p> <p>Imipramina Dobowa dawka imipraminy wynosi 25 mg dla dzieci 7-letnich, 50 mg dla 8–12-letnich i 75 mg dla dzieci starszych (2,5 mg/kg/d). Maksymalnie można stosować 100 mg/d, jednak w trakcie leczenia tak dużą dawką mogą wystąpić u dzieci skutki niepożądane, a szczególnie nasilone objawy atropinowe oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe (zaburzenia rytmu serca i/lub niedociśnienie ortostatyczne), co ogranicza jej stosowanie. Leczenie imipraminą powoduje ustąpienie moczenia nocnego lub poprawę już po 4 tygodniach stosowania u około połowy dzieci, jednak po zakończeniu leczenia często występują nawroty.</p> <p>Chlorowodorek oksybutyniny Podstawowym warunkiem jego bezpiecznego stosowania jest uprzednie wykluczenie przeszkody podpęcherzowej. U dzieci po 5. R.ż. z moczeniem nocnym chlorowodorek oksybutyniny jest stosowany w dawce 0,1–0,2 mg/kg/d.</p> <p>Leczenie skojarzone Uwzględniając mechanizm działania desmopresyny, imipraminy i chlorowodoru oksybutyniny oraz znając wynik badania urodynamicznego u dziecka z moczeniem nocnym, które nie ustępuje mimo stosowania jednego leku i metod nefarmakologicznych, można znacznie poprawić wynik leczenia kojarząc 2 lub wszystkie z wymienionych leków. Na efekt desmopresyny można głównie liczyć u dzieci z ograniczoną zdolnością do zagęszczania moczu w nocy, chlorowodorek oksybutyniny może być skuteczny w przypadkach niestabilności mięśnia wypieracza, imipramina natomiast znajduje zastosowanie, gdy pożądane jest spłycenie snu i zwiększenie oporu zwieracza zewnętrznego cewki moczowej. Leczenie skojarzone wydaje się szczególnie uzasadnione u dzieci, u których pod wpływem desmopresyny uzyskano jedynie przejściową poprawę, a nie wyleczenie. Połączenie desmopresyny z imipraminą może być jednak niebezpieczne, ze względu na możliwość wystąpienia zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH) w następstwie stosowania imipraminy. Porównując efekty stosowania różnych metod leczenia, skuteczność alarmów oceniono na 72–84% (36% nawrotów), desmopresyny – na 70–80% (nawroty u 50-60% leczonych), a imipraminy na 30–46% (z nawrotami w 30–60% po zakończeniu leczenia). Kojarzenie alarmów z leczeniem farmakologicznym zwiększa skuteczność terapii. Chociaż skojarzone leczenie desmopresyną i alarmami przejściowo zmniejsza liczbę "mokrych" nocy i zachęca moczące się w nocy dzieci do dalszego leczenia, odległe wyniki takiego postępowania oceniane po 6 miesiącach są niezadowolające, czego dowiodły ostatnie badania.</p>

3. Analiza kliniczna

3.1. Analiza wskazań

Wskazania rejestracyjne desmopresyny (Minirin Melt) obejmują między innymi: leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. Zgodnie z informacjami zawartymi w Wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczującym się w nocy, opracowanych przez Departament Matki i Dziecka Ministerstwa Zdrowia pierwotne izolowane moczenie nocne określane jest obecnie terminem monosymptomatycznego moczenia nocnego (MMN), które stanowi przedmiot niniejszego opracowania.

3.2. Metodologia analizy klinicznej

Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (21.07.2016). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne.

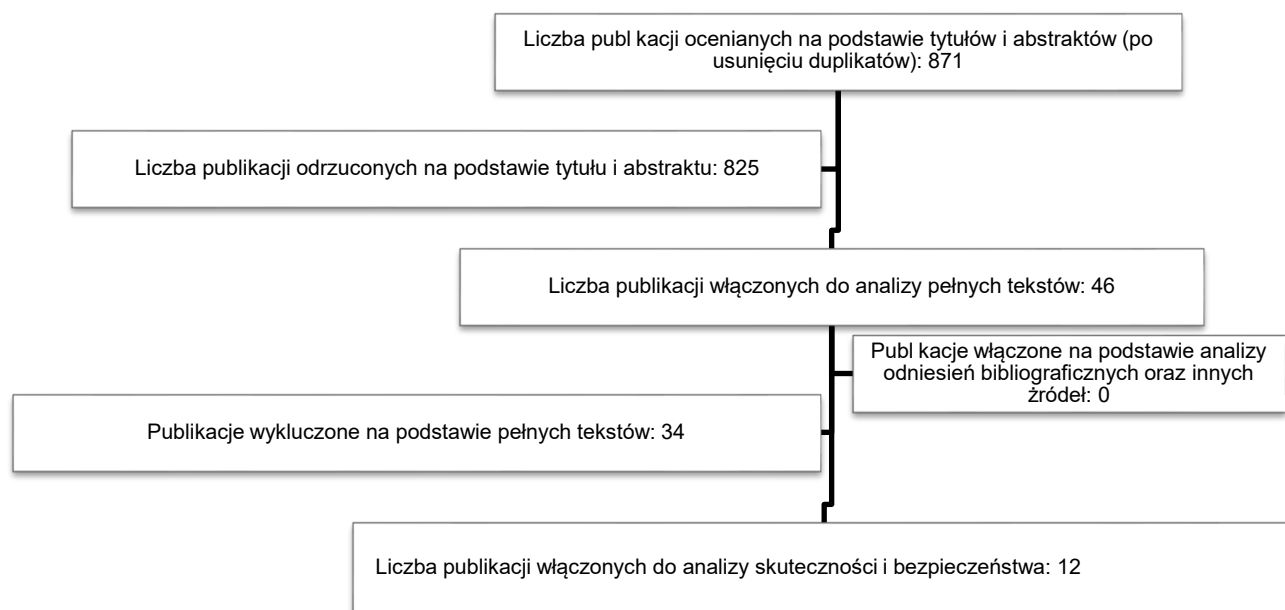
Pierwszy etap doboru badań obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Tabela 3. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z objawami monosymptomatycznego moczenia nocnego spowodowanego nocną poliurią między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia	Włączano wyłącznie publikacje, w których co najmniej 50% populacji stanowili pacjenci między 5 a 6 rokiem życia.
<u>Interwencja:</u> desmopresyna	-
Komparator: dowolny	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: - opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono przeglądów systematycznych literatury, włączano by badania komparatywne z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączono badania, w których analizowano następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania oraz wykaz publikacji wykluczonych wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w załączniku do niniejszego raportu (rozdz. 7). Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



3.3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Omawiane wskazanie dotyczy rozszerzenia wskazania rejestryjnego dla desmopresyny Minirin Melt (Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu) o populację pacjentów między 5 a 6 rokiem. Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania desmopresyny w ocenianym wskazaniu, jednakże analiza odnalezionych publikacji na poziomie abstraktów publikacji oraz ich pełnych tekstów wskazuje, iż do badań klinicznych oceniających skuteczność desmopresyny u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym włączani byli pacjenci w wieku 6 lat i młodszy. Mimo, iż do omawianych badań włączani byli najmłodszy pacjenci, to zdecydowaną większość pacjentów stanowili pacjenci o charakterystyce zgodnej ze wskazaniem rejestryjnym, tj. powyżej 6 roku życia. W związku z powyższym odstąpiono od szczegółowego przedstawienia

wyników tychże badań (dotyczyłyby one do populacji on-label). Przyczyną rozbieżności kryteriów włączenia do badania wieku pacjentów mogą być różnice w obowiązujących w danym kraju/czasie definicjach moczenia nocnego. Zgodnie z informacjami podanymi na stronie MZ, moczenie nocne jest to bezwiedne oddawanie moczu w nocy, zdarzające się u dziecka, które opanowało już trening czystości lub ukończyło 5 lat. Analiza treści rekomendacji klinicznych wskazuje na rozbieżności w definicjach moczenia nocnego, dla przykładu wytyczne europejskie ESPU 2013 nie zalecają rutynowego leczenia u pacjentów poniżej 5 roku życia, wytyczne nowozelandzkie PSNZ 2005 nie zalecają rutynowego leczenia pacjentów poniżej 7 roku życia.

W tabeli poniżej zestawiono kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, do których włączano m.in. pacjentów w wieku 6 lat i młodszych.

Tabela 4. kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, do których włączano również pacjentów w wieku 6 lat i młodszych.

Publikacja	Kryteria włączenia w zakresie wieku pacjentów	Liczba pacjentów	Porównywane interwencje
Ahmed,A.-F. 2013. Efficacy of an enuresis alarm, desmopressin, and combination therapy in the treatment of saudi children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. Korean Journal of Urology 54:783-790.	6–14 lat	136	Desmopresyna vs. desmopresyna + alarm wybudzeniowy
ElBaz.F. 2015. Assessment of the efficacy of desmopressin in treatment of Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Egyptian children. Egyptian Journal of Medical Human Genetics 16:257-262.	6–15 lat	40	Desmopresyna vs. porada behawioralna
Evans,J., B.Malmsten, A.Maddocks, H.S.Popli, and H.Lottmann. 2011. Randomized comparison of long-term desmopressin and alarm treatment for bedwetting. Journal of Pediatric Urology 7:21-29.	5–16 lat	251	Desmopresyna vs. alarm
Kim,T.H. 2009. Efficacy of desmopressin and enuretic alarm as the first and second-line treatment for monosymptomatic nocturnal enuresis; A prospective, randomized, crossover study. European Urology, Supplements Conference:340.	6–15 lat	58	Desmopresyna vs. alarm wybudzeniowy
Kwak,K.W. 2010. Efficacy of desmopressin and enuresis alarm as first and second line treatment for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: Prospective randomized crossover study. Journal of Urology 184:2521-2526.	6–15 lat	104	Desmopresyna vs. alarm wybudzeniowy
Lottmann,H., F.Froeling, S.Alloussi, A.S.El-Radhi, S.Rittig, A.Riis, and B.E.Persson. 2007. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. Int. J Clin. Pract. 61:1454-1460.	5–15 lat	236	Desmopresyna (melt) vs. desmopresyna (tabletki)
Naitoh,Y. 2005. Combination therapy with alarm and drugs for monosymptomatic nocturnal enuresis not superior to alarm monotherapy. Urology 66:632-635.	6–13 lat	105	Alarm vs. desmopresyna + alarm vs. imipramina + alarm
Onol,F.F., R.Guzel, A.Tahra, C.Kaya, and U.Boylu. 2015. Comparison of long-term efficacy of desmopressin lyophilisate and enuretic alarm for monosymptomatic enuresis and assessment of predictive factors for success: a randomized prospective trial. J Urol 193:655-661.	6–15 lat	142	Desmopresyna vs. alarm wybudzeniowy
Ozden,C., O.L.Ozdal, B.K.Aktas, A.Ozelci, S.Altinova, and A.Memis. 2008. The efficacy of the addition of short-term desmopressin to alarm therapy in the treatment of primary nocturnal enuresis. Int. Urol Nephrol. 40:583-586.	6–15 lat	52	Desmopresyna + alarm wybudzeniowy vs. alarm wybudzeniowy
Radmayr,C. 2001. Prospective randomized trial using laser acupuncture versus desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. European Urology 40:201-205.	Powyżej 5 r.ż.	40	Akupunktura laserowa vs. desmopresyna
Skoog,S.J., A.Stokes, and K.L.Turner. 1997. Oral desmopressin: a randomized double-blind placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis. J Urol 158:1035-1040.	5–17 lat	148	Desmopresyna vs. placebo

W ramach dodatkowej analizy skuteczności desmopresyny zdecydowano o przedstawieniu w niniejszym opracowaniu wyników przeglądu systematycznego literatury Perrin 2015, którego celem było porównanie skuteczności desmopresyny u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym w porównaniu ze stosowaniem alarmu, które stanowi główny komparator dla desmopresyny w warunkach polskich. Do przeglądu włączano badania opublikowane przed 2011 rokiem, przeszukiwano bazy Medline, EMBASE, PsychInfo, CINAHL oraz British Nursing Index. Do przeglądu włączano RCT oceniające skuteczność desmopresyny w porównaniu z alarmem stosowane w populacji pediatrycznej w wieku 5–17 lat z monosymptomatycznym moczeniem nocnym.

Do przeglądu literatury włączono 8 RCT, ze względu na wysoką heterogeniczność włączanych badań, przeprowadzenie metaanalizy wyników było niemożliwe. Do głównych ograniczeń publikacji można zaliczyć: włączenie badań obejmujących desmopresynę w postaci donosowej, tabletek doustnych oraz liofilizatu doustnego oraz wykluczeniu części RCT z uwagi na niewielką populację badania, krótki okres stosowania interwencji i zmienny okres obserwacji w badaniu.

W siedmiu włączonych do przeglądu badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami po zaprzestaniu terapii. Cztery badania wskazały na istotnie statystycznie wyższy odsetek nawrotów choroby u pacjentów leczonych desmopresyną w porównaniu ze stosowaniem alarmu. Dwa badania wykazały wyższy odsetek pacjentów rezygnujących ze stosowania terapii w grupie alarmu w porównaniu z grupą desmopresyny.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu terapia z zastosowaniem desmopresyny może wykazywać niższą skuteczność w porównaniu z terapią z zastosowaniem alarmu. Jednakże terapia z zastosowaniem alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością dla pacjenta oraz wymaga większego wsparcia ze strony lekarza (Perrin 2015).

3.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

Specjalne środki ostrożności:

Podczas leczenia pierwotnego izolowanego moczenia nocnego i nokturii podaż płynów należy ograniczyć do minimum w czasie od 1 godziny przed podaniem do 8 godzin po podaniu leku. Leczenie bez jednoczesnego ograniczenia podaży płynów może prowadzić do nadmiernego zatrzymania wody w organizmie i (lub) hiponatremii z występowaniem lub bez występowania objawów takich jak ból głowy, nudności i (lub) wymioty, zwiększenie masy ciała lub w ciężkich przypadkach drgawki.

Należy poinstruować pacjentów i w razie potrzeby ich opiekunów o konieczności przestrzegania ograniczenia podaży płynów.

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, która może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, zaburzenia pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę.

U większości dorosłych leczonych z powodu nokturii, u których wystąpiła hiponatremia, małe stężenie sodu stwierdzano po trzech dniach leczenia.

U dorosłych ryzyko hiponatremii zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki desmopresyny i stwierdzono, że ryzyko to jest bardziej widoczne u kobiet.

U dorosłych najczęściej zgłaszanym w trakcie leczenia działaniem niepożądanym był ból głowy (12%). Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: hiponatremia (6%), zawroty głowy (3%), nadciśnienie (2%) oraz zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności (4%), wymioty (1%), ból brzucha (3%), biegunka (2%) i zaparcie (1%). Niezbyt często zgłaszano oddziaływanie na sen i (lub) stopień przytomności umysłu, w takiej postaci jak np. bezsenność (0,96%), senność (0,4%) lub osłabienie (0,06%). W badaniach klinicznych nie zgłaszano reakcji anafilaktycznych, ale były zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

U dzieci najczęściej zgłaszanym w trakcie leczenia działaniem niepożądanym był ból głowy (1%). Niezbyt często zgłaszano zaburzenia psychiczne [chwiejność emocjonalna (0,1%), agresywność (0,1%), niepokój (0,05%), zmienność nastroju (0,05%), koszmary nocne (0,05%)], które zwykle ustępowały po przerwaniu leczenia, oraz zaburzenia żołądka i jelit [ból brzucha (0,65%), nudności (0,35%), wymioty (0,2%) i biegunka (0,15%)]. W badaniach klinicznych nie zgłaszano reakcji anafilaktycznych, ale były zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii.

Dorośli:

Na podstawie częstości działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dorosłych leczonych z powodu nokturii (N=1 557) i danych z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczących wszystkich wskazań dla dorosłych (w tym moczówki prostej ośrodkowej). Działania niepożądane zgłaszane w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dodano w kolumnie: częstość „nieznana”.

Tabela 5. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dorosłych leczonych z powodu nokturii (N=1 557) i danych z monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii dotyczących wszystkich wskazań dla dorosłych (w tym moczołki prostej ośrodkowej).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1 000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiponatremia*			Odwodnienie** Hipernatremia**
Zaburzenia psychiczne			Bezsenna	Splątanie świadomości*	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*	Zawroty głowy*	Senność, Parestezje		Drgawki*, Osłabienie**, Śpiączka*
Zaburzenia oka			Upośledzone widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika			Zaburzenia równowagi*		
Zaburzenia serca			Kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie	Niedociśnienie ortostatyczne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności* Ból brzucha* Biegunka Zaparcie Wymioty*	Niestrawność, (HLT) Wiatry, wzdęcie i rozdęcie brzucha		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Pocenie się, Świąd, Wysypka, Pokrzywka	Alergiczne zapalenie skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśniowe, Ból mięśni		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		(HLT) Objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		(HLT) Obrzęk, Uczucie zmęczenia	Złe samopoczucie* Ból w klatce piersiowej Objawy grypopodobne		
Badania diagnostyczne			Zwiększona masa ciała* Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych Hipokaliemia		

* Hiponatremia może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenia masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, upośledzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę

** Zgłaszane tyko w przypadku leczenia moczołki prostej ośrodkowej

Dzieci i młodzież:

Na podstawie częstości działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dzieci i młodzieży, leczonych z powodu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego (N=1 923).

Tabela 6. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych desmopresyny stosowanej doustnie u dzieci i młodzieży, leczonych z powodu pierwotnego izolowanego moczenia nocnego (N=1 923).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyt często (>1/1 000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Hiponatremia*
Zaburzenia psychiczne			Chwiejność emocjonalna**, Agresywność***	Objawy niepokoju, Koszmary nocne*, Zmienność nastroju****	Nienormalne zachowanie, Zaburzenia emocjonalne, Depresja, Halucynacje, Bezsenna

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (>1/10)	Często (>1/100 do <1/10)	Niezbyst często (>1/1 000 do <1/100)	Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000)	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy*		Senność	Zaburzenie uwagi, Nadaktywność psychomotoryczna, Drgawki*
Zaburzenia naczyniowe				Nadciśnienie	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit			Ból brzucha*, Nudności*, Wymioty*, Biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Alergiczne zapalenie skóry, Wysypka, Pocenie się, Pokrzywka
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			(HLT) Objawy ze strony pęcherza moczowego i cewki moczowej		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Obrzęki obwodowe, Uczucie zmęczenia	Drażliwość	

* Hiponatremia może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenia masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, upośledzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę

** W ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii zgłaszane w równym stopniu u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

*** W ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii zgłaszane niemal wyłącznie u dzieci i młodzieży (< 18 lat)

**** W ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii zgłaszane głównie u dzieci (< 12 lat)

Opis wybranych działań niepożądanych:

Najcięższym działaniem niepożądanym desmopresyny jest hiponatremia, która może powodować ból głowy, ból brzucha, nudności, wymioty, zwiększenie masy ciała, zawroty głowy, splątanie świadomości, złe samopoczucie, upośledzenie pamięci, zaburzenia równowagi, upadki i, w ciężkich przypadkach, drgawki i śpiączkę. Przyczyną potencjalnej hiponatremii jest oczekiwane działanie przeciwdiuretyczne. Hiponatremia jest odwracalna i u dzieci występuje często w związku ze zmianami w porządku dziennym wpływającymi na przyjmowanie płynów i (lub) pocenie się.

U dorosłych leczonych z powodu nokturii w ramach badań klinicznych, w większości przypadków, w których stwierdzano małe stężenie sodu, dochodziło do tego w ciągu pierwszych dni leczenia lub w związku ze zwiększeniem dawki.

U osób w wieku podeszłym i osób ze stężeniem sodu w surowicy na poziomie dolnej granicy normy istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii (ChPL Minirin Melt).

3.3.2. Opinie eksperckie

Z uwagi na krótki czas realizacji zlecenia nie wystąpiono o opinie eksperckie.

4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej, zawierających desmopresynę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

Tabela 7. Status refundacyjny produktów leczniczych zawierających desmopresynę na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 29 czerwca 2016 r.

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestrycyjne	Poziom odplatności	Dopłata pacjenta
Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 µg 30 szt., 5909990068494	78.2, Hormony przysadki i podwzgórze – doustne postaci	75,49	79,26	91,69	87,48	Pierwotne izolowane moczenie nocne u pacjentów powyżej 6 r.ż. z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu po udokumentowaniu	-	30%	30,45
Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 µg, 30		150,97	158,52	174,95	174,95		-	30%	52,49

Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Wskazania pozarejestacyjne	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
szt., 5909990068548	farmaceutyczne desmopresyny					nieskuteczności 3-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego			
Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 µg, 30 tabl., 5909990068579		304,99	320,24	340,67	340,67		-	30%	102,20

5. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.) w związku art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 19.07.2016 r. (data wpływu do Agencji: 19.07.2016 r.) pismem znak PLA.4600.383.2016.MB Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków zawierających substancję czynną: desmopresyna we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego: monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów powyżej 5 roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia. W wyniku analizy wskazań analityk Agencji zidentyfikował pokrywanie się części zlecanego wskazania off-label ze wskazaniem rejestracyjnym leku Minirin Melt (liofilizat doustny desmopresyny) ustalono, iż wskazanie pozarejestacyjne stanowi jedynie stosowanie desmopresyny u pacjentów w 6 roku życia. W związku z korespondencją Agencji (poczta elektroniczna) Minister Zdrowia dnia 20.07.2016 r. (data wpływu do Agencji: 26.07.2016 r. pismo wpłynęło drogą elektroniczną, do dnia przekazania raportu nie otrzymano oryginału pisma zmienionego zlecenia) pismem znak PLA.4600.383.2.2016.MB zmienił oceniane wskazanie na: monosymptomatyczne moczenie nocne spowodowane nocną poliurią u pacjentów między 5 a 6 rokiem życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu w ciągu dnia.

Problem zdrowotny

Moczenie nocne jest to bezwiedne oddawanie moczu w nocy, zdarzające się u dziecka, które opanowało już trening czystości lub ukończyło 5 lat. Występuje u 16% dzieci do 5 r.ż., u 11 % dzieci do 7 r.ż., u 2–3 % nastolatków i u 1 % dorosłych. Ze statystyki wynika, że liczba moczących się maleje z wiekiem i to stało się przyczyną oczekiwania na samoistne ustąpienie moczenia nocnego, bez wdrażania jakiegokolwiek postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Stanowisko takie okazało się niesłuszne, kiedy stwierdzono, że wprawdzie ogólna liczba moczących się dzieci zmniejsza się z wiekiem, ale liczba moczących się intensywnie pozostaje niemal niezmienną.

Monosymptomatyczne moczenie nocne (MMN), zwane dawniej pierwotnym izolowanym moczeniem nocnym, określa stan, w którym moczeniu nocnemu nie towarzyszą żadne inne objawy ze strony dolnych dróg moczowych. Ten rodzaj moczenia należy podejrzewać u dziecka, które nigdy nie było suche w nocy lub ma wszystkie noce mokre, przez co najmniej 6 miesięcy.

Oceniana technologia medyczna

Wytyczne dopuszczają stosowanie alarmu wybudzeniowego równocześnie ze stosowaniem desmopresyny oraz wskazują na możliwość stosowania desmopresyny po niepowodzeniu terapii alarmem wybudzeniowym. W odnalezionych badaniach klinicznych głównym komparatorem dla desmopresyny było stosowanie alarmu lub leków stosowanych w dalszych liniach leczenia, np. oksybutyniny.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Omawiane wskazanie dotyczy rozszerzenia wskazania rejestracyjnego dla desmopresyny Minirin Melt (Leczenie pierwotnego izolowanego moczenia nocnego u pacjentów powyżej 6 lat z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu) o populację pacjentów między 5 a 6 rokiem. Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów skuteczności i bezpieczeństwa stosowania desmopresyny w ocenianym wskazaniu, jednakże analiza odnalezionych publikacji na poziomie abstraktów publikacji oraz ich pełnych tekstów wskazuje, iż do badań klinicznych oceniających skuteczność desmopresyny u pacjentów z monosymptomatycznym moczeniem nocnym włączani byli pacjenci w wieku 6 lat i młodszy. Mimo, iż do omawianych badań włączani byli najmłodszy

pacjenci, to zdecydowaną większość pacjentów stanowili pacjenci o charakterystyce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym, tj. powyżej 6 roku życia. Przyczyną rozbieżności kryteriów włączenia do badania wieku pacjentów mogą być różnice w obowiązujących w danym kraju/czasie definicjach moczenia nocnego. Zgodnie z informacjami podanymi na stronie MZ, moczenie nocne jest to bezwiedne oddawanie moczu w nocy, zdarzające się u dziecka, które opanowało już trening czystości lub ukończyło 5 lat. Analiza treści rekomendacji klinicznych wskazuje na rozbieżności w definicjach moczenia nocnego, dla przykładu wytyczne europejskie ESPU 2013 nie zalecają rutynowego leczenia u pacjentów poniżej 5 roku życia, wytyczne nowozelandzkie PSNZ 2005 nie zalecają rutynowego leczenia pacjentów poniżej 7 roku życia.

W ramach dodatkowej analizy skuteczności desmopresyny zdecydowano o przedstawieniu w niniejszym opracowaniu wyników przeglądu systematycznego literatury Perrin 2015. Do przeglądu włączano 8 RCT oceniających skuteczność desmopresyny w porównaniu z alarmem stosowane w populacji pediatrycznej w wieku 5–17 lat z monosymptomatycznym moczeniem nocnym. W siedmiu włączonych do przeglądu badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy interwencjami po zaprzestaniu terapii. Cztery badania wskazały na istotnie statystycznie wyższy odsetek nawrotów choroby u pacjentów leczonych desmopresyną w porównaniu ze stosowaniem alarmu. Dwa badania wykazały wyższy odsetek pacjentów rezygnujących ze stosowania terapii w grupie alarmu w porównaniu z grupą desmopresyny.

Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu terapia z zastosowaniem desmopresyny może wykazywać niższą skuteczność w porównaniu z terapią z zastosowaniem alarmu. Jednakże terapia z zastosowaniem alarmu wiąże się z większym obciążeniem rodziny i większą uciążliwością dla pacjenta oraz wymaga większego wsparcia ze strony lekarza (Perrin 2015).

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Łącznie odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących terapii monosymptomatycznego moczenia nocnego. Desmopresyna zalecana jest w drugiej linii leczenia pacjentów po niepowodzeniu postępowania wspomagającego i motywującego. Zaleca się picie płynów obojętnych (woda, soki, słaba herbata), natomiast unikanie napojów gazowanych zawierających kofeinę (coca-cola) oraz bogatych w wapń (mleko, kakao, płynna czekolada). Większość rekomendacji wskazuje, iż leczenie monosymptomatycznego moczenia nocnego nie jest konieczne u dzieci poniżej 5 roku życia, tym samym dopuszczając terapię u dzieci powyżej 5 roku życia. Wytyczne wskazują również, u pacjentów można stosować leczenie doraźne desmopresyną w sytuacjach szczególnych, tj. wtedy gdy dziecko spędza noc poza domem np. podczas wycieczki szkolnej.

6. Źródła

- Ahmed 2013** Ahmed,A.-F. 2013. Efficacy of an enuresis alarm, desmopressin, and combination therapy in the treatment of saudi children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. Korean Journal of Urology 54:783-790.
- Baka-Ostrowska 2012** Baka-Ostrowska M., Apoznański W., Tkaczyk M., Maternik M.: Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z dzieckiem moczącym się w nocy. Departament Matki i Dziecka Ministerstwa Zdrowia, Warszawa 2012: 1–14.
- EIBaz 2015** EIBaz,F. 2015. Assessment of the efficacy of desmopressin in treatment of Primary Monosymptomatic Nocturnal Enuresis in Egyptian children. Egyptian Journal of Medical Human Genetics 16:257-262.
- ESPU 2013** Tekgül S, H. Riedmiller, H.S. Dogan, P. Hoebeke, R. Kocvara, R. Njman, Chr. Radmayr, R. Stein. Guidelines on Paediatric Urology. European Society for Paediatric Urology. European Association of Urology 2013
- Evans 2011** Evans,J., B.Malmsten, A.Maddocks, H.S.Popli, and H.Lottmann. 2011. Randomized comparison of long-term desmopressin and alarm treatment for bedwetting. Journal of Pediatric Urology 7:21-29.
- Feldman 2016** M Feldman; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee Paediatr Child Health 2005;10(10):611-4. Updated: Jan 30 2013 Reaffirmed: Feb 1 2016
- Jobs 2014** Jobs K, Jung A: Moczzenie nocne u dzieci – aktualnie obowiązujące definicje i standardy postępowania. Pediatr Med Rodz 2014, 10 (1), p. 32–35
- Kim 2009** Kim,T.H. 2009. Efficacy of desmopressin and enuretic alarm as the first and second-line treatment for monosymptomatic nocturnal enuresis; A prospective, randomized, crossover study. European Urology, Supplements Conference:340.
- Kwak 2010** Kwak,K.W. 2010. Efficacy of desmopressin and enuresis alarm as first and second line treatment for primary monosymptomatic nocturnal enuresis: Prospective randomized crossover study. Journal of Urology 184:2521-2526.
- Lottmann 2007** Lottmann,H., F.Froeling, S.Alloussi, A.S.El-Radhi, S.Rittig, A.Riis, and B.E.Persson. 2007. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. Int. J Clin. Pract. 61:1454-1460.
- Naitoh 2005** Naitoh,Y. 2005. Combination therapy with alarm and drugs for monosymptomatic nocturnal enuresis not superior to alarm monotherapy. Urology 66:632-635.
- Onol 2015** Onol,F.F., R.Guzel, A.Tahra, C.Kaya, and U.Boylu. 2015. Comparison of long-term efficacy of desmopressin lyophilisate and enuretic alarm for monosymptomatic enuresis and assessment of predictive factors for success: a randomized prospective trial. J Urol 193:655-661.
- Ozden 2008** Ozden,C., O.L.Ozdal, B.K.Aktas, A.Ozelci, S.Altinova, and A.Memis. 2008. The efficacy of the addition of short-term desmopressin to alarm therapy in the treatment of primary nocturnal enuresis. Int. Urol Nephrol. 40:583-586.
- Perrin 2015** Perrin,N., L.Sayer, and A.While. 2015. The efficacy of alarm therapy versus desmopressin therapy in the treatment of primary mono-symptomatic nocturnal enuresis: a systematic review. Prim. Health Care Res. Dev. 16:21-31.
- PSNZ 2005** Paediatric Society New Zeland. Best practice evidence based guideline nocturnal enuresis "Bedwetting". 2005
- Radmayr 2001** Radmayr,C. 2001. Prospective randomized trial using laser acupuncture versus desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. European Urology 40:201-205.
- Ramakrishnan 2008** Ramakrishnan K. Evaluation and Treatment of Enuresis. Am Fam Physician. 2008;78(4):489-496.
- Sieniawska 2003** Sieniawska M. Postępowanie w moczeniu nocnym u dzieci. Stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów 2003 (<http://www.mp.pl/artykuly/14309,postepowanie-w-moczeniu-nocnym-u-dzieci- Stanowisko-polskiej-grupy-ekspertow>)
- Skoog 1997** Skoog,S.J., A.Stokes, and K.L.Turner. 1997. Oral desmopressin: a randomized double-blind placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis. J Urol 158:1035-1040.

7. Załączniki

7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 21.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
9	Search (Desmopressin) AND (((Bedwetting) OR (((Incontinence) AND Urinary) AND Nighttime)) OR Nocturnal Enuresis)	516
8	Search Desmopressin	5052
7	Search ((Bedwetting) OR (((Incontinence) AND Urinary) AND Nighttime)) OR Nocturnal Enuresis	2818
6	Search Bedwetting	2663
5	Search ((Incontinence) AND Urinary) AND Nighttime	166
4	Search Incontinence	49865
3	Search Urinary	683076
2	Search Nighttime	7360
1	Search Nocturnal Enuresis	2555

EMBASE 21.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	exp nocturnal enuresis/	2899
2	Nighttime.af.	10021
3	Urinary.af.	331608
4	Incontinence.af.	79154
5	Bedwetting.af.	363
6	2 and 3 and 4	271
7	1 or 5 or 6	3244
8	exp desmopressin/	8540
9	7 and 8	711
10	limit 9 to (english or polish)	601

Cochrane 21.07.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
1	MeSH descriptor: [Nocturnal Enuresis] explode all trees	54
2	Nighttime or Urinary or Incontinence (Word variations have been searched)	32799
3	Bedwetting (Word variations have been searched)	47
4	1 or 2 or 3	32857
5	Desmopressin (Word variations have been searched)	552
6	4 and 5	111

7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Akbal,C., S.Ekici, I.Erkan, and S.Tekgul. 2004. Intermittent oral desmopressin therapy for monosymptomatic primary nocturnal enuresis. J Urol 171:2603-2606.	Badanie bez grupy kontrolnej, odnaleziono badania wyższej jakości.
Birkasova,M., O.Birkas, M.J.Flynn, and J.H.Cort. 1978. Desmopressin in the management of nocturnal enuresis in children: a double-blind study. Pediatrics 62:970-974	Oceniano skuteczność donosowej formy desmopresyny.
Bradbury,M. 1997. Combination therapy for nocturnal enuresis with desmopressin and an alarm device. Scand. J Urol Nephrol. Suppl 183:61-63.	Brak w bazach.
Caldwell-Patrina,H.Y., P.Sureshkumar, and C.F.Wong-Wicky. 2016. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. Cochrane. Database. of Systematic. Reviews .	Brak ograniczenia wiekowego w kryteriach włączenia do przeglądu.
Chao,S.M., H.K.Yap, A.Tan, E.K.Ong, B.Murugasu, E.H.Low, and S.P.Tan. 1997. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in Singapore--parental perspectives in an Asian	Brak w bazach.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
community. Ann. Acad. Med. Singapore 26:179-183.	
Chiozza,M.L., G.R.Del, T.R.di, P.Ferrara, A.Fois, P.Giorgi, M.Giovannini, A.Rottoli, G.Segni, and M.Biraghi. 1999. Italian multicentre open trial on DDAVP spray in nocturnal enuresis. Scand. J Urol Nephrol. 33:42-48.	Oceniano skuteczność desmopresyny w postaci donosowej.
Evans,J.H. 2001. Evidence based management of nocturnal enuresis. BMJ 323:1167-1169	Opis przypadku (10 lat)
Fera,P., M.A.Lelis, R.Q.Glashan, S.G.Pereira, and H.Bruschini. 2011. Desmopressin versus behavioral modifications as initial treatment of primary nocturnal enuresis. Urol Nurs. 31:286-289.	Włączano pacjentów powyżej 7 r.ż.
Ferrara,P., F.Vena, M.C.Basile, F.Ianniello, and A.Gatto. 2016. Focus on desmopressin and enuresis: a review of literature. Minerva Urol Nefrol. 68:14-19.	Brak ograniczenia wiekowego w kryteriach włączenia do przeglądu.
Ferrara,P., V.Del, V, V.Romano, V.Scarpelli, G.L.De, and G.A.Miggiano. 2015. Combined Dietary Recommendations, Desmopressin, and Behavioral Interventions May Be Effective First-Line Treatment in Resolution of Enuresis. Urol J 12:2228-2232.	Nie ocenia skuteczności desmopresyny.
Ferrara,P., V.Romano, I.Cortina, F.Ianniello, G.C.Fabrizio, and A.Chiaretti. 2014. Oral desmopressin lyophilisate (MELT) for monosymptomatic enuresis: structured versus abrupt withdrawal. Journal of Pediatric Urology 10:52-55.	Ocena schematu kończenia leczenia, brak oceny skuteczności desmopresyny.
Franco,I. 2013. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: A standardization document from the international children's continence society. Journal of Pediatric Urology 9:234-243.	Publikacja dotyczy niemonosymptomatycznego moczenia nocnego.
Hjalmas,K. 1998. Long-term treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: An open multicentre study. British Journal of Urology 82:704-709.	Badanie jednoramienne, odnaleziono badania wyższej jakości.
Juul,K.V., B.M.Klein, and J.P.Norgaard. 2013. Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients. Neurourology and Urodynamics 32:363-370.	Włączano pacjentów powyżej 18 r.ż.
Kahan,E. 1998. A controlled trial of desmopressin and behavioral therapy for nocturnal enuresis. Medicine 77:384-388.	Włączano pacjentów powyżej 8 r.ż.
Kamperis,K., S.Hagstroem, S.Rittig, and J.C.Djurhuus. 2008. Combination of the enuresis alarm and desmopressin: second line treatment for nocturnal enuresis. J Urol 179:1128-1131.	Analiza retrospektywna, pacjenci powyżej 6 roku życia.
Kim,J.C., andK.J.Cho. 2011. Efficacy and safety of Desmopressin "add-on" therapy in men with persistent nocturia under alpha blocker monotherapy for lower urinary tract symptoms; A randomized, double-blind, placebo-controlled study	Włączano pacjentów powyżej 40 r.ż.
Leebeek-Groenewegen,A. 2001. Efficacy of desmopressin combined with alarm therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. Journal of Urology 166:2456-2458.	Oceniano skuteczność donosowej formy desmopresyny.
Lottmann,H., L.Baydala, P.Eggert, B.M.Klein, J.Evans, and J.P.Norgaard. 2009. Long-term desmopressin response in primary nocturnal enuresis: open-label, multinational study. Int. J Clin. Pract. 63:35-45.	Badanie jednoramienne, odnaleziono badania wyższej jakości.
Lv,Z.-T., andM.Li. 2015. Efficacy of Acupuncture in Children with Nocturnal Enuresis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine 2015:320701.	W grupie kontrolnej stosowano akupunkturę – brak refundacji.
Natochin,Y.V., andA.A.Kuznetsova. 2000. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. Pediatr. Nephrol. 14:42-47.	Grupę kontrolną stanowili zdrowi pacjenci, odnaleziono badania wyższej jakości.
Paruszkiewicz,G. 2013. Moczenie nocne u dzieci jak diagnozować, jak leczyć?. Wiad. Lek. 66:35-44.	Nie sformułowano konkretnych wytycznych.
Petersen,T., R.Bang, J.P.Norgard, and J.C.Djurhuus. 1996. Desmopressin in the treatment of urinary frequency and incontinence in patients with MS. A randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study. European journal of neurology 3 Suppl 2:17-18.	Brak w bazach.
Rittig,N. 2014. Outcome of a standardized approach to childhood urinary symptoms - Long-term follow-up of 720 patients. Neurourology and Urodynamics 33:475-481.	Nie oceniano skuteczności desmopresyny.
Rodriguez do,F.A., andI.G.Ariceta. 2001. Results of a therapeutic strategy against monosymptomatic nocturnal enuresis. An Esp. Pediatr. 54:38-43.	Publikacja w języku hiszpańskim.
Sukhai,R.N., J.Mol, and A.S.Harris. 1989. Combined therapy of enuresis alarm and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis. Eur. J Pediatr. 148:465-467.	Włączano pacjentów powyżej 7 r.ż.
Traisman,E.S. 2015. Enuresis: Evaluation and treatment. Pediatric Annals 44:133-137.	Opinia ekspercka.
Tramma,D. 2015. Comparison of long-term efficacy of desmopressin lyophilisate and enuretic alarm for monosymptomatic nocturnal enuresis and assessment of predictive factors for success. Pediatric Nephrology Conference:1594.	Brak w bazach.
Tuncel,A. 2014. Comparison of efficacy of desmopressin fast-melting formulation and enuretic alarm-only in the treatment of nocturnal enuresis. Urology Conference:S273.	Brak w bazach.
van Kerrebroeck,P.E. 2002. Experience with the long-term use of desmopressin for nocturnal enuresis in children and adolescents. BJU Int. 89:420-425.	Niesystematyczny przegląd literatury.

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Van,H.C., B.P.De, J.Evans, P.Eggert, H.Lottmann, J.P.Norgaard, and W.J.Vande. 2014. Safety profile of desmopressin tablet for enuresis in a prospective study. Adv. Ther. 31:1306-1316.	Badanie jednoramienne, odnaleziono badania wyzszej jakosci.
Van,H.C., K.Dhondt, S.P.Roels, A.Raes, P.Hoebeke, L.A.Groen, and W.J.Vande. 2016. Desmopressin (melt) therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis and nocturnal polyuria results in improved neuropsychological functioning and sleep. Pediatr. Nephrol. 31:1477-1484.	Badanie jednoramienne, odnaleziono badania wyzszej jakosci.
Vande,W.J., S.Rittig, S.Bauer, P.Eggert, D.Marschall-Kehrel, and S.Tekgul. 2012. Practical consensus guidelines for the management of enuresis. Eur. J Pediatr. 171:971-983.	Nie sformulowano konkretnych wytycznych.
Vogt,M. 2010. Evaluation of different modes of combined therapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. BJU International 105:1456-1459.	Nie oceniano skuteczności desmopresyny