

Analiza problemu decyzyjnego dla  
produktu leczniczego **VESOXX<sup>®</sup>**  
(oksybutynina dopęcherzowa)  
w leczeniu neurogennej  
nadreaktywności wypieracza  
wśród dzieci w wieku od 6 do 18  
lat z uszkodzeniem lub  
rozszcepieniem kręgosłupa  
(*spina bifida*)

Kraków, czerwiec 2023 r.

## SPIS TREŚCI

Spis treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....	4
Indeks skrótów .....	5
1. Cel i metodyka .....	6
2. Populacja .....	7
2.1. Wnioskowane wskazanie .....	7
2.2. Definicje problemu zdrowotnego .....	8
2.3. Etiologia i patogenezę .....	9
2.4. Rozpoznawanie .....	10
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz rokowanie .....	12
2.6. Epidemiologia .....	13
2.6.1. Epidemiologia w Europie .....	13
Zapadalność .....	13
Śmiertelność .....	15
2.6.2. Epidemiologia w Polsce .....	16
Zapadalność .....	16
Śmiertelność .....	17
2.7. Postępowanie medyczne we wnioskowanej populacji .....	17
2.7.1. Leczenie neurogennej nadreaktywności mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym .....	17
2.8. Wytyczne postępowania klinicznego w neurogennej nadreaktywności wypieracza .....	19
2.9. Aktualna praktyka kliniczna leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza w Polsce .....	28
2.10. Jakość życia i niezaspokojona potrzeba medyczna (ang. <i>unmet need</i> ) .....	28
2.11. Wielkość populacji docelowej .....	30
3. Interwencja .....	32
3.1. Informacje o ocenianej interwencji .....	33
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania .....	33
3.1.2. Właściwości farmakodynamiczne .....	33
3.1.3. Wskazania do stosowania .....	33
3.1.4. Dawkowanie i sposób podania .....	33
3.1.5. Szczególne grupy pacjentów .....	35
3.1.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji .....	36
3.1.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację .....	36
3.1.8. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn .....	37
3.1.9. Przeciwwskazania .....	37
3.1.10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego VESOXX®/VESOLOX® .....	37
4. Interwencje opcjonalne .....	39
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	39
4.1.1. Toksyna botulinowa typu A .....	39
4.1.2. Leczenie chirurgiczne (augmentacja pęcherza moczowego) .....	43
5. Efekty zdrowotne .....	45
6. Rodzaj i jakość dowodów .....	47
7. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – schemat PICO(S) .....	48
8. Zakres analiz .....	49
8.1. Analiza kliniczna .....	49
8.2. Analiza ekonomiczna .....	49
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	50

9. Leczenie dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza (ICD-10: N31) .....	51
10. Piśmiennictwo .....	55
11. Spis tabel .....	60
12. Spis rysunków .....	61

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	FARCO-PHARMA GmbH	Gereonsmühlengasse 1-11 50670 Köln Niemcy
WYKONAWCA	Instytut Arcana Sp. z o.o.	ul. Płk. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Czerwiec 2023	

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowana przez firmę FARCO-PHARMA GmbH.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BTX-A</b>	Toksyna neuro-botulinowa serotypu A
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CIC</b>	Czyste, okresowe cewnikowanie (ang. <i>clean intermittent catheterization</i> )
<b>CMG</b>	Cystometagram
<b>DEOB</b>	Metabolit wątrobowy N-deetylo-oksybutynina
<b>DSD</b>	Dyssynergia układu zwieracz-wypieracz (ang. <i>detrusorsphincte-dyssynergia</i> ).
<b>EAU</b>	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (ang. <i>European Association of Urology</i> )
<b>EMG</b>	Elektromiografia
<b>EUROCAT</b>	(ang. <i>the European surveillance of congenital abnormality registry</i> )
<b>ICS</b>	Międzynarodowe Stowarzyszenie Kontynencji (ang. <i>International Continence Society</i> )
<b>NDO</b>	Neurogenna nadreaktywność wypieracza (ang. <i>Neurogenic Detrusor Over-Activity</i> )
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>QoL</b>	Jakość życia (ang. <i>Quality of life</i> )
<b>PVR</b>	Pomiar resztkowego moczu (ang. <i>postvoid residual urine</i> )
<b>r. ż.</b>	Rok życia
<b>SB</b>	Rozszczepienie kręgosłupa (ang. <i>s.Spina bifida</i> )
<b>SCI</b>	Uszkodzenie rdzenia kręgowego (ang. <i>Spinal cord injury</i> )
<b>URPLWMIpB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego VESOXX®. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest oksybutynina podawana dopęcherzowo w stężeniu 0,1%, zaś wnioskowanym wskazaniem jest leczenie dzieci od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Oksybutynina jest kompetencyjnym antagonistą acetylocholiny, blokującym zazwojowe receptory muskarynowe, przez co wywołuje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich pęcherza moczowego. Chlorowoderek oksybutyniny jest lekiem przeciwcholinergicznym, który wywiera bezpośrednie działanie przeciwskurczowe na mięśnie gładkie. Hamuje skurcze pęcherza i łagodzi skurcz wywołany różnymi bodźcami; zwiększa objętość pęcherza, zmniejsza częstotliwość skurczów i opóźnia chęć opróżnienia pęcherza w zaburzeniu neurogennym pęcherza [1]. W zależności od sposobu działania, chlorowoderek oksybutyniny wywiera bezpośredni efekt przeciwskurczowy na mięsień wypieracza, jak również na ścianę pęcherza. Dlatego dopęcherzowe leczenie oksybutyniną pozwala na bardziej ukierunkowane działanie miejscowe niż leczenie z zastosowaniem preparatów doustnych [49]. Ponadto chlorowoderek oksybutyniny podawany dopęcherzowo wykazuje również miejscowe działanie znieczulające [1].

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [2] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia neurogennej nadreaktywności pęcherza u osób z uszkodzeniem lub rozszczepieniem kręgosłupa (*spina bifida*) rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Farco Pharma GmbH*.

## 2. POPULACJA

### 2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy VESOXX®, dla którego zostaną opracowane analizy HTA jest wskazany do hamowania aktywności wywieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Wnioskowanie wskazanie refundacyjne jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego zawartego w CHPL dla VESOXX®. Gdyż zgodnie z CHPL produkt leczniczy VESOXX® wskazany jest w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wywieracza (ang. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) u dzieci w wieku od 6 lat i u dorosłych, którzy kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznych i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. [1].

Biorąc pod uwagę, iż neurogenna nadreaktywność wywieracza wynikająca z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), spełnia definicję choroby rzadkiej, co oznacza, iż liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia produktem leczniczym VESOXX® będzie niewielka zdecydowano, iż najwłaściwszym trybem refundacji dla produktu leczniczego VESOXX® będzie program lekowy.

[REDACTED CONTENT]

Szczegółowe zapisy wnioskowanego programu lekowego dla produktu leczniczego VESOXX® przedstawiono w Rozdziale 9.

## 2.2. Definicje problemu zdrowotnego

Pęcherz neurogenny (neurogenic bladder, NB) to pojęcie szersze określające zespół neurogennych dysfunkcji pęcherzowo-cewkowych/zwieraczowych powstałych na skutek zaburzeń w obrębie kory mózgu, ośrodków podkorowych mózgu, rdzenia kręgowego lub nerwowo-obwodowych. Zaburzenia te mogą być spowodowane wadami cewy nerwowej, zakotwiczeniem rdzenia, deformacją kości krzyżowej, mózgowym porażeniem dziecięcym jak również powstać na skutek urazów czy chorób nabytych [7].

Ze względów praktycznych i rokowniczych neurogenną dysfunkcję pęcherzowo-cewkową (pęcherz neurogenny) podzielono na 4 typy w zależności od aktywności mięśnia wywieracza pęcherza i zwieracza cewki moczowej określanej podczas badania urodynamicznego [7].

Tabela 1. Typy pęcherza moczowego wg Madersbachera 1990 [8]

Typ	Charakterystyka
Typ I – wiotki wywieracz, spastyczny zwieracz	Objawy i rokowania: częste mikcje w niewielkich ilościach, w trakcie mikcji wzrost ciśnienia w pęcherzu, niemożność opróżnienia go do końca, a w efekcie duże zaleganie moczu w pęcherzu. W zaawansowanym stadium schorzenia dochodzi do pogrubienia ścian pęcherza. Często obserwuje się również tzw. refluks pęcherzowo-moczowodowy (VUR), czyli cofanie się moczu, które może prowadzić do niekorzystnych powikłań włącznie z uszkodzeniem nerek
Typ II – wiotki wywieracz, wiotki zwieracz	Ten rodzaj pęcherza neurogennego występuje rzadko. Zwykle u osób z starszych z miażdżycą naczyń mózgowych. Nie stanowi on zagrożenia dla czynności górnych dróg moczowych, a jego objawy też są nieco inne, niż przy pierwszym typie. W przypadku tej dysfunkcji dochodzi do wzmożonego parcia moczu przy jednoczesnym nietrzymaniu go podczas parcia, jak również do częstomoczu i braku możliwości wypełnienia się moczu. Pacjenci z pęcherzem neurogennym typu II powinni regularnie robić badania kontrolne, bo może on zmienić się w bardziej niekorzystny rodzaj.
Typ III – spastyczny wywieracz, spastyczny zwieracz	Ten typ pęcherza neurogennego charakteryzuje się bardzo dużym zaleganiem moczu, nadmiernym rozciąganiem się ścian pęcherza, w wyniku którego może dojść do jego uszkodzenia oraz wyciekaniem kropel moczu przy dużym wypełnieniu pęcherza. Przy tym typie pęcherza najczęściej dochodzi do zmian chorobowych w górnych drogach



Typ	Charakterystyka
	moczowych. Aby im zapobiec, konieczne jest bardzo wczesne wdrożenie efektywnego leczenia.
Typ IV – spastyczny wypieracz, wiotki zwieracz	Objawy występujące przy tym typie pęcherza neurogennego to stałe wykapywanie moczu z pęcherza, niemożność jego całkowitego opróżnienia oraz zwiększone zaleganie moczu w pęcherzu wraz z jednoczesnym jego nietrzymaniem. Podobnie jak typ trzeci, ten rodzaj pęcherza jest również najgorzej rokujący. Przy tym typie pęcherza bezpieczne jest opróżnianie go przy pomocy tłoczni brzusznej i wyciskania. Pacjenci, u których go zdiagnozowano, kwalifikowani są zwykle do leczenia operacyjnego.

Należy podkreślić, że termin pęcherz neurogenny dotyczy szerszej grupy schorzeń pęcherza związanych z nadreaktywnością lub niedoaktywnością wypieracza lub zwieracza, podczas gdy termin **nadreaktywność wypieracza** dotyczy stanu w którym mamy do czynienia z nieprawidłowym działaniem mięśnia wypieracza, w którym stwierdza się spontaniczne jego skurcze podczas fazy wypełniania pęcherza. Nadmierna aktywność powoduje nieuregulowane, mimowolne skurcze mięśnia wypieracza, które prowadzą do wzrostu ciśnienia wewnątrzpęcherzowego, powodując parcie i nietrzymanie moczu [3]. Jeśli nadreaktywność wypieracza ma podłoże neurogenne tj. powstała na skutek urazów rdzenia kręgowego, wad wrodzonych lub chorób neurologicznych określamy ją jako neurogenną.

### 2.3. Etiologia i patogeneza

W ramach wnioskowanego wskazania refundacyjnego neurogennej nadreaktywność wypieracza o podłożu neurogennym (NDO) jest konsekwencją przebytych uszkodzeń rdzenia kręgowego jak również wad w obrębie układu nerwowego, dlatego też poniżej omówiono jedynie te schorzenia.

#### Wady wrodzone układu nerwowego – spina bifida

Szacuje się, że około 25% klinicznych problemów spotykanych w urologii dziecięcej jest wynikiem uszkodzenia układu nerwowego, które wywiera wpływ na czynność dolnych dróg moczowych (pęcherza i cewki). Uszkodzenie to powoduje istotną zmianę w zakresie czynności dolnych dróg moczowych, co pociąga za sobą rozwój wtórnych zmian w górnych drogach moczowych, z przewlekłą niewydolnością nerek włącznie. Najczęściej spotykaną przyczyną wrodzonego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego są wady dysraficzne kręgosłupa, będące następstwem nieprawidłowego rozwoju kanału kręgowego i rdzenia kręgowego. Dzieli się je na otwarte (*spina bifida aperta*) i zamknięte (*spina bifida occulta*). Wśród wad otwartych (rozszerzenie kręgosłupa i rdzenia kręgowego) około 90% stanowi przepuklina oponowo-rdzeniowa (*myelomeningocele*, MMC). Wady zamknięte to wrodzone wady cewy nerwowej kręgosłupa, obecne, ale niewidoczne w chwili urodzenia (np. tłuszczak ogona końskiego, potworniak, przepuklina oponowa przednia). Stwierdza się je u 1 na 4000 żywo urodzonych dzieci. W ponad 90% przypadków obecne są zmiany na skórze w okolicy lędźwiowej lub krzyżowo-ogonowej w postaci kępki włosów, przebarwień, uwypukleń lub zagłębień, zniekształceń szpary pośladkowej (tzw. stygmaty) [10]. Najczęstszą przyczyną powstania pęcherza neurogennego u dzieci jest przepuklina oponowo-rdzeniowa (MMC, meningocele), w przypadku której niezależnie od jej umiejscowienia oraz rozległości obserwuje się objawy neurogennej dysfunkcji pęcherza, w tym najczęściej neurogennej nadreaktywności wypieracza [11].

#### Uszkodzenie rdzenia kręgowego powstałe wskutek urazu (SCI)

Uszkodzenie rdzenia kręgowego **powyżej szóstego kręgu piersiowego (Th6)** często skutkuje powikłaniami urologicznymi do których należą zaburzenia mikcji, wśród których najczęściej wyróżnia się neurogennej nadreaktywność wypieracza. W wyniku urazu rdzenia kręgowego dochodzi między innymi do zahamowania czynności autonomicznych ośrodków nerwowych odpowiedzialnych za regulację funkcji pęcherza moczowego. Zlokalizowane są one na poziomie Th10-L2 dla części współczulnej oraz S2-S4 dla przywspółczulnej.

Bezpośrednio po urazie rdzenia kręgowego występuje tzw. szok rdzeniowy, który charakteryzuje się brakiem czynności skurczowej pęcherza (arefleksja), utratą czucia i porażeniem wiotkim poniżej poziomu uszkodzenia, atonią pęcherza z zatrzymaniem moczu oraz atonią jelit [12, 13].

W uszkodzeniu rdzenia kręgowego najczęściej występuje hiperrefleksja wypieracza, lecz proces opróżniania pęcherza może być także zaburzony. Badania eksperymentalne przeprowadzane na zwierzętach wykazują, że mechanizmy powstawania hiperrefleksji w przebiegu różnych schorzeń neurologicznych dotyczących rdzenia kręgowego pojawiają się w ciągu kilku tygodni od jego uszkodzenia. Wynika to z powstawania nowych połączeń funkcjonalnych [12, 13].

W przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego powyżej 6 kręgu odcinka piersiowego kręgosłupa (Th6), w trakcie cewnikowania lub pod wpływem przepełnienia pęcherza moczowego bądź odbytnicy, może dojść do tzw. **dysrefleksji autonomicznej**. Jest to zespół objawów stanowiących zagrożenie dla życia pacjenta, spowodowany podrażnieniem receptorów adrenergicznych w szyi pęcherza. Pod wpływem tego podrażnienia dochodzi do nagłego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, występuje również bradykardia, pocenie się i silny ból głowy [12, 13].

## 2.4. Rozpoznawanie

W odróżnieniu od rozpoznawania pęcherza neurogennej nadreaktywnego (OAB), które ma charakter kliniczny tj. rozpoznawany jest na podstawie objawów, rozpoznanie neurogennej nadreaktywności wypieracza możliwe jest wyłącznie na podstawie wyniku przeprowadzonego badania urodynamicznego, w którym stwierdza się spontaniczne skurcze mięśnia wypieracza podczas napełniania pęcherza.

Zgodnie z wytycznymi postępowania diagnostyczno-terapeutycznego rozpoznanie nadreaktywności wypieracza wymaga potwierdzenia badaniem urodynamicznym. Badanie urodynamiczne wykorzystywane jest do oceny czynnościowej dolnych dróg moczowych obu faz mikcji, co pozwala na określenie rodzaju powstałej dysfunkcji. Ocenie zostaje poddana faza napełniania pęcherza, magazynowania moczu oraz stan kontynencji. Kompleksowe badanie urodynamiczne obejmuje:

- Uroflometrię wraz z oceną objętości moczu zalegającego po mikcji;
- Cystometrię – główne badanie urodynamiczne, pozwalające na określenie ciśnienia panującego w pęcherzu moczowym oraz ciśnienia wypieracza;
- Określenie ciśnienia wyciekania moczu podczas próby Valsalvy;
- Profilometrię cewkową – badania określające ciśnienie panujące na całej długości cewki;
- Badanie ciśnieniowo-przepływowe;
- Elektromiograficzny zapis aktywności zwieracza zewnętrznego cewki moczowej [14].

Według zaleceń Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej pacjenci z neurogenną dysfunkcją dolnych dróg moczowych (NDDDM) wymagają regularnych badań czynności dróg moczowych oraz nerek. Urodynamiczna Termin ten obejmuje wszystkie testy, które dostarczają informacji na temat czynności dolnych dróg moczowych. Badania urodynamiczne dzielimy na nieinwazyjne i inwazyjne. Badania nieinwazyjne:

- dzienniczek mikcji i defekacji,
- uroflowmetria z zaleganiem moczu – bardzo istotny element oceny czynności dolnych dróg moczowych DDM, ale w przypadku pacjentów z NDDDM z reguły niemożliwe do wykonania (brak mikcji) lub ich interpretacja może być bardzo trudna.

Należy jednak pamiętać, iż prawidłowo zebrany wywiad jest podstawą stwierdzenia potencjalnych zagrożeń (np. pojawienie się nietrzymania moczu pomiędzy cewnikowaniem u pacjenta, który był „suchy”, może świadczyć o „nowej” dysfunkcji wypieracza lub zwieracza w przebiegu zakotwiczenia rdzenia) [71].

### **Badania inwazyjne:**

Czynnościowa diagnostyka inwazyjna obejmuje cystometrię, potocznie zwaną badaniem urodynamicznym lub urodynamiką. Według ścisłej definicji cystometria dotyczy jedynie fazy wypełniania pęcherza, ale powyższa terminologia jest ogólnie przyjęta i stosowana zamiennie. Cystometrię wykonuje się w regularnych odstępach czasowych oraz zawsze, gdy jest podejrzenie pogorszenia funkcji DDM i/lub planowane leczenie operacyjne.

U pacjentów z poszerzeniem górnych dróg moczowych oraz nawracającymi infekcjami z objawami ogólnymi powinno się wykonać badanie wideourodynamiczne. W przypadku braku możliwości wykonania takiego badania należy przed cystometrią wykonać urethrocytografię mikcyjną [71].

### Laboratoryjna

Okresowo należy oceniać funkcję nerek (poziom kreatyniny w surowicy, cystatyna w surowicy u starszych dzieci i ewentualnie oznaczenie GFR).

Badania ogólne oraz posiew moczu wykonuje się według ustalonego schematu lub doraźnie w przypadku objawów zakażenia układu moczowego.

U pacjentów po zabiegach augmentacji pęcherza z wykorzystaniem fragmentu jelita należy dodatkowo kontrolować i korygować zaburzenia metaboliczne [71].

### Obrazowa

Ultrasonografia układu moczowego wykonywana jest regularnie celem oceny anatomii nerek i dróg moczowych. W chwili obecnej w badaniu USG można stwierdzić zmiany pozapalne w postaci blizn.

Scyntyografię dynamiczną lub statyczną wykonuje się w zależności od wskazań [71].

Warto podkreślić, że według wytycznych EAU **badanie urodynamiczne jest jedynym badaniem**, które w sposób obiektywny potrafi zdiagnozować funkcjonowanie dolnych dróg moczowych (LEO2a), a technika video-urodynamiki stanowi optymalną metodę diagnostyczną u pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza o podłożu neurogennym (LOE4). Zaleca się stosowanie badania **video-urodynamicznego u pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza o podłożu neurogennym, jeśli nie jest to możliwe zaleca się wykonanie cystometrii wypełniającej, kontynuując badania przepływu ciśnienia [72].**

Bardziej kompleksowe wytyczne postępowania diagnostycznego w kierunku wykrycia dysfunkcji dróg moczowych u noworodków z przepuklinami oponowo-rdzeniowymi wskazują, iż pełną diagnostykę należy rozpocząć po ustabilizowaniu się stanu ogólnego po zabiegu chirurgicznym zamknięcia ubytku tkanek w okolicy przepukliny. Niezależnie od poziomu uszkodzenia rdzenia występują różne typy zaburzeń czynności dolnych dróg moczowych. Uszkodzenie prawidłowego sterowania przez układ nerwowy czynnością wypieracza i zwieraczy z utratą czucia wypełnienia pęcherza, powoduje niesprawne opróżnianie pęcherza niezależne od woli i nietrzymanie moczu z rozwinięciem różnego stopnia uszkodzenia górnych dróg moczowych. Pomimo uszkodzenia rdzenia powyżej poziomu L3, u niektórych dzieci istnieje przetrwałe unerwienie krzyżowe, co wpływa na powstanie przeszkody podpęcherzowej (dyssynergia zwieraczowo-wypieraczowa lub neurogenna nadreaktywność wypieracza). Jeżeli wyniki USG nerek oraz cystografii są prawidłowe, jedynym badaniem umożliwiającym stwierdzenie odchyień od normy u dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową jest badanie urodynamiczne. Zabieg operacyjny zamknięcia otwartej przepukliny oponowo-rdzeniowej i bezpośrednie pociąganie korzeni nerwowych powoduje szok rdzeniowy. W większości przypadków badanie urodynamiczne jest odroczone do 4-6 tygodnia lub 3 miesiąca po urodzeniu. Zwłoka w diagnozie może być ryzykowana dla funkcji nerek, jednak obecnie dzieci urodzone z przepukliną oponowo-rdzeniową są poddawane profilaktycznemu leczeniu antycholinergicznemu, profilaktyce przeciwbakteryjnej i przerywanemu cewnikowaniu zatem ryzyko to jest znacznie zmniejszone [15].

W ramach monitorowania terapii zaleca się wykonywanie kontrolnego badania urodynamicznego co najmniej raz w roku oraz niezwłocznie w przypadku pojawienia się niepokojących objawów ze strony układu moczowego. Konieczna jest również systematyczna w kierunku zakażeń układu moczowego, poprzez regularnie wykonywanie

badania moczu wraz z posiewem. Ponadto, wykonuje się badania czynności nerek - sprawdzany jest azot mocznikowy we krwi i kreatynina w przypadku podejrzenia zaburzenia czynności nerek [16].

## 2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania oraz rokowanie

### Obraz kliniczny

Neurogenna nadreaktywności mięśnia wywieracza objawia się mimowolnymi, spontanicznymi lub prowokowanymi skurczami wywieracza podczas fazy wypełniania, potencjalnie prowadzącymi do nietrzymania moczu. Objawy NDO są bardzo podobne do objawów OAB i najczęściej dotyczą częstomoczu, parć nagłych i nietrzymania moczu. Uwzględniając wyniki badania urodynamicznego objawami charakteryzującymi neurogenną nadreaktywność wywieracza są: wzmożone, uporczywe, często nagłe, niewspółmierne do wypełnienia pęcherza odczucie potrzeby oddania moczu (parcie nagłe), częste oddawanie moczu w ciągu dnia (częstomocz) i nocy (nokturia), nierzadko z towarzyszącym nagłym nietrzymaniem moczu (ang. *urge incontinence*). Zgodnie z kryteriami *International Continence Society* (ICS) częstomocz dzienny to więcej niż 8 mikcji w ciągu doby lub stan, gdy okres pomiędzy poszczególnymi mikcjami jest krótszy niż 2 godziny. Z kolei mianem nokturii określa się co najmniej dwukrotne przebudzenie się i mikcję w czasie przeznaczonym na sen. Nagłe nietrzymanie moczu to mimowolny, niemożliwy do zatrzymania jego wypływ występujący krótko po odczuciu parcia w okolicy pęcherza. Wywołane jest nieadekwatnym do stopnia wypełnienia pęcherza skurczem wywieracza.

U chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego polegającym na przerwaniu ciągłości struktur nerwowych powyżej stożka rdzeniowego dochodzi do utraty czucia w pęcherzu i świadomej kontroli mikcji. Przy zachowaniu odruchu mikcji dochodzi do wystąpienia odruchu skurczu mięśnia wywieracza przy niskim progu objętości wypełnienia, prowadząc do niekontrolowanego oddawania moczu, i w dłuższej perspektywie przyczyniając się do zmniejszenia objętości pęcherza.

### Przebieg naturalny, rokowanie i powikłania

#### Wady wrodzone układu nerwowego – spina bifida

Opieka medyczna u dzieci ze *spina bifida* wymaga kompleksowego postępowania interdyscyplinarnego. Często koncentruje się ona na poprawie funkcji motorycznej dzieci, jednakże to problem rozwijającej się niewydolności nerek ma największy wpływ na jakość życia i przeżywalność. Od lat 60-tych ubiegłego wieku, kiedy to przeżycie dzieci z rozszczepieniem kręgosłupa w USA wynosiło 10 do 12% nastąpiła ogromna poprawa jakości opieki w tej grupie chorych. Dane z 1983 r. wskazywały, iż najczęstszą przyczyną zgonu u dzieci i dorosłych była niewydolność nerek. Dane opublikowane w 1983 roku wskazują, że jedynie 54% chorych dożywało pełnoletności [11]. Wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania (CIC) połączonego z leczeniem antycholinergicznym było największym przełomem w leczeniu dzieci i młodzieży z MMC, pozwalająca w wielu przypadkach uniknąć konserwatywnego leczenia chirurgicznego oraz ograniczyć istotnie ryzyko **uszkodzenia nerek** a tym samym wydłużyć przeżywalność chorych. Najnowsze dane wskazują, iż długoterminowe przeżycie w zależności od źródła wynosi od 66% do 72% [11].

Dzieci ze *spina bifida* i neurogenną nadreaktywnością wywieracza istotnie częściej narażone są również na ryzyko wystąpienia zakażeń układu moczowego (ZUM). Głównymi czynnikami wpływającymi na **występowanie ZUM** są: mały pęcherz moczowy, dyssynergia zwieraczowo-wywieraczowa oraz brak relaksacji pęcherza. Prowadzi to do zalegania moczu w pęcherzu, a także jego wstecznego odpływu do górnych dróg moczowych (ang. vesico-urethral reflux, VUR) [11], w konsekwencji do zastoju moczu w górnych drogach moczowych i zmniejszenia ciśnienia filtracyjnego w kłębkach nerkowych.

Odpływ pęcherzowo-moczowy (VUR) stanowi istotny czynnik ryzyka dla późniejszego występowania bliznowatych nerek jak również pogorszenia ich pracy. Nieleczony VUR może w przyszłości skutkować rozwinięciem się schyłkowej przewlekłej choroby nerek. Zarówno wyższy stopień VUR jak i wczesna jego diagnoza skorelowane

są w sposób istotny z późniejszym ryzykiem wystąpienia niewydolności nerek. Polskie dane literaturowe wskazują, iż spośród dzieci z pęcherzem neurogennym wynikającym ze *spina bifida* u jednej czwartej stwierdza się występowanie odpływu pęcherzowo-moczowego (VUR) [64].

Występowanie objawowego zakażenia dróg moczowych, przebiegającego z gorączką, nierzadko wymagające hospitalizacji, mogącego prowadzić do rozwinięcia się posocznicy nadal stanowi poważny problem medyczny. Szacuje się, że około 80% dzieci doświadczy ZUM do końca pierwszego roku życia [11].

Ponadto wczesne wprowadzenie czystego przerywanego cewnikowania (CIC) połączonego z leczeniem farmakologicznym, zwiększa szansę uzyskania tzw. **suchości socjalnej** tj. braku wycieku moczu pomiędzy cewnikowaniami, przy prawidłowym postępowaniu połączonym z leczeniem farmakologicznym trzymanie moczu uzyskuje 78-90% chorych [11].

Podsumowując, dzięki połączeniu CIC i skutecznego leczenia antycholinergicznego nastąpiło istotne wydłużenie przeżywalności chorych z przepukliną oponowo-rdzeniową. Wprowadzenie nowego podejścia skutkowało zmniejszeniem ryzyka ZUM, wystąpienia odpływu pęcherzowo-moczowodowego, minimalizując ryzyko uszkodzenia nerek. Odpowiednio dobrane leczenie pozwala również na uzyskanie trzymywania moczu, co istotnie poprawia jakość życia chorych.

#### Uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI)

Podobnie jak w przypadku rozszczepienia kręgosłupa, choroba ma charakter nieodwracalny, co oznacza iż pacjent do końca życia wymagać będzie specjalistycznej opieki i leczenia, jak również monitorowania terapii w celu oceny jej skuteczności i potencjalnych powikłań (w tym zakażeń ZUM). Podobnie jak w przypadku pacjentów ze *spina bifida* dane epidemiologiczne zbierane w latach 80-tych ubiegłego wieku wskazują, iż w okresie 25 lat obserwacji wskaźnik śmiertelności w tej grupie wynosił 49%. Główną przyczyną zgonu była niewydolność nerek, której doświadczyło 43% chorych [58]. Znacząca poprawa w rozumieniu konsekwencji uszkodzenia rdzenia kręgowego i prowadzeniu pacjentów z SCI zmniejszyła ten odsetek do 13% [36].

## 2.6. Epidemiologia

### 2.6.1. Epidemiologia w Europie

#### **Zapadalność**

#### ***Uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI)***

Oszacowanie wskaźnika zapadalności na urazy rdzenia kręgowego w Europie utrudniają niewielka liczba danych jak również sama heterogeniczność w zakresie metod gromadzenia danych, różnice kulturowe jak również różnice w systemach opieki zdrowotnej. Nieliczne zidentyfikowane publikacje prezentują dane epidemiologiczne dotyczące występowania uszkodzenia rdzenia kręgowego w krajach EU w tym Niemiec, Szwecji, Norwegii, Islandii oraz Czech. Wskaźniki zapadalności na uszkodzenia rdzenia kręgowego w wyniku w poszczególnych krajach są różnicowane i wynoszą od 25,1/1 mln do 529/1 mln. Wyższe wskaźniki zapadalności na pourazowe SCI obserwuje się w krajach bardziej rozwiniętych ekonomicznie (większe PKB *per capita*) [26].

Zidentyfikowano również jeden przegląd poświęcony zebraniu danych epidemiologicznych dotyczących występowania SCI u dzieci z 19 krajów europejskich [24]. Wyniki badania epidemiologicznego przeprowadzonego wśród ośrodków zajmujących się leczeniem SCI w 19 krajach Europejskich wskazują, że jedynie Portugalia oraz Szwecja dysponują rejestrami epidemiologicznymi dotyczącymi zapadalności na SCI u dzieci. W przypadku pozostałych krajów dokonano oszacowania zapadalności na SCI wśród dzieci. Bez względu na wiek widoczne są istotne różnice w zakresie wskaźników zapadalności na urazy w poszczególnych krajach EU, oszacowany wskaźnik zapadalności wynosi od 0,9 do 21,2/1 mln. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2 Przegląd publikacji dotyczących epidemiologii uszkodzeń rdzenia kręgowego w wybranych krajach EU

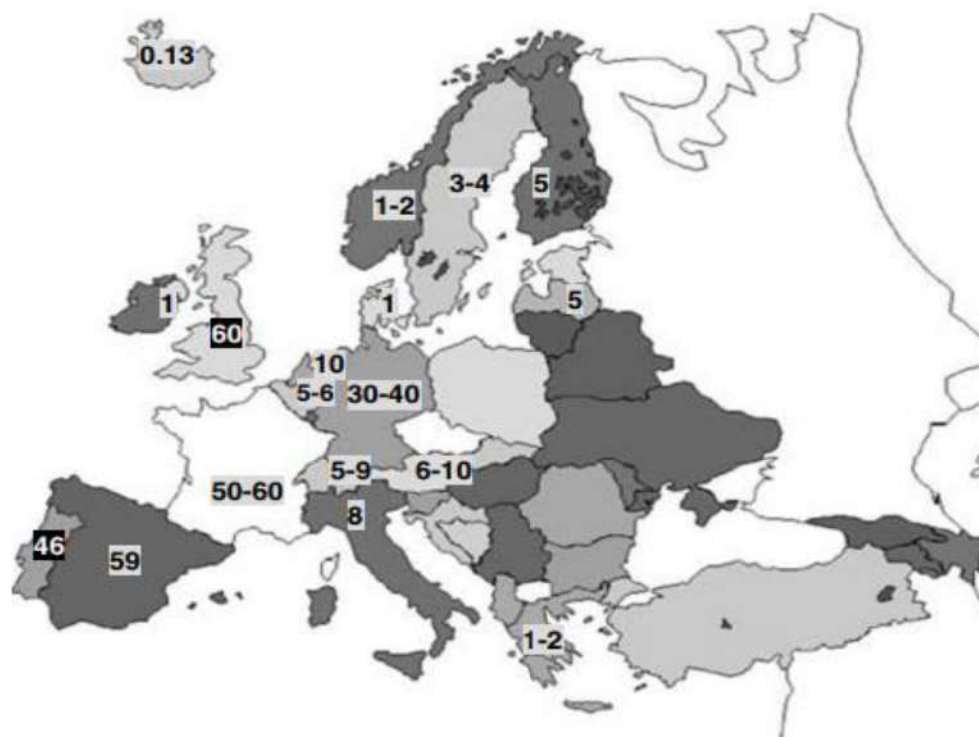
Kraj	Kraj	Wiek, lata	Data zbierania danych	Częstość występowania
<b>Ogółem</b>				
<i>Report 2017 [18]</i>	Niemcy	Bd	2012	209/1 mln
<i>Kriz 2017 [22]</i>	Czechy	Bd	2006-2015	25,1/1 mln
<i>Hagen 2010 [20]</i>	Norwegia	0-70+	1952-2001	365/ 1 mln
<i>Dahlberg 2005 [19]</i>	Finlandia	0-60+	1953-1988	280/ 1 mln
<i>Knutsdottir 2012 [21]</i>	Islandia	4-60+	1975-2009	526/ 1 mln
<i>Levi 1995 [23]</i>	Szwecja	0-60+	1996	240/ 1 mln*
<b>Dzieci</b>				
<i>Augustis 2006 [24]</i>	Portugalia	0-14	2002-2004	27/ 1 mln**
	Szwecja	0-14	2002-2004	4,6/1 mln
	Pozostałe kraje	0-14	2002-2004	0,9-21,2/ 1 mln

\*oszacowano przy założeniu 400/1,67 ml to 1 mln = 240; \*\*oszacowano włączając zgony przed przyjęciem do szpitala

### Neurogenna nadreaktywność wypieracza w populacji SCI

Cytując za danymi z wytycznych EAU, częstość występowania neurogennej nadreaktywności wypieracza oraz dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej w populacji chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego może dotyczyć nawet 95% chorych [72]. Duże liczebnie badanie bazujące na rejestrze liczącym 1000 pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego, poddanych ocenie diagnostycznej w kierunku występowania neurogennej nadreaktywności wypieracza potwierdziło rozpoznanie u 17,5% chorych [28].

Rysunek 1. Liczba dzieci z uszkodzeniem rdzenia kręgowego w wybranych krajach EU [24] (dla Wielkiej Brytanii oraz Portugalii oszacowane wskaźniki uwzględniają dzieci, które zmarły natychmiast w wyniku urazu)



### Rozszczepienie kręgosłupa (spina bifida)

Dane dotyczące częstości występowania rozszczepienia kręgosłupa w Europie zbierane są w ramach Europejskiego Rejestru Wad Wrodzonych (EUROCAT), obejmującego dane z 43 rejestrów pochodzące z 23 krajów i pokrywające około 29% populacji europejskiej. Wyniki z EUROCAT powinny być interpretowane ostrożnie. Wiadomo, że rejestr ma stwierdzoną tendencję przeszacowywania zapadalności zwłaszcza gdy dane pochodzą z ośrodków o mniejszym stopniu referencyjności [55]. Według rejestru wskaźnik zapadalności na *spina bifida* ogółem w 2019 roku wynosił 5,22 przypadków na 10 000 urodzeń, przy czym ten sam wskaźnik dla żywych urodzeń wynosił 1,87 przypadków na 10 000 urodzeń.

Tabela 3. Wskaźniki zapadalności na rozszczepienie kręgosłupa (*spina bifida*) w wybranych krajach Europy w 2016 roku [55]

Kraj	Liczba przypadków/ 10 000 urodzeń	Urodzenia żywe/10 000 urodzeń
Niemcy	4,46 (1,91 - 8,81)	1,67 (0,32 - 4,92)
Belgia	2,70 (0,52 - 7,94)	0,90 (0,00 - 5,10)
Holandia	1,96 (0,38 - 5,77)	0,00 (0,46 - 2,51)
Norwegia	3,82 (2,42 - 5,73)	1,49 (0,68 - 2,84)
Portugalia	3,15 (1,00 - 7,37)	0,63 (0,00 - 3,57)
Szwecja	4,41 (3,31 - 5,77)	2,41 (1,62 - 3,47)
Włochy	2,11 (1,12 - 3,62)	0,65 (0,17 - 1,6)
Wielka Brytania	6,16 (5,22 - 7,22)	2,15 (1,61 - 2,81)

### Neurogenna nadreaktywność wypieracza w populacji spina bifida

Dane przedstawione w publikacji Jong 2008 wskazują, iż niespełna 50% chorych ze *spina bifida aperta*<sup>1</sup> doświadczy neurogennej nadreaktywności wypieracza/ dyssynergii zwieraczowo-wypieraczowej [25].

### Śmiertelność

#### Uszkodzenie rdzenia kręgowego

Szacuje się, że średni czas życia w tej grupie jest o 10-15 lat krótszy niż dla populacji ogółem (bez SCI). Wskaźnik śmiertelności w tej grupie chorych jest największy w pierwszym roku po urazie, w porównaniu z kolejnymi latami. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym trwającym 25 lat obejmującym 270 chorych z SCI. Wskaźnik śmiertelności po 25 latach wynosił 49%. Główną przyczyną zgonu była niewydolność nerek, której doświadczyło 43% chorych [58]. Obecnie w wyniku poprawy opieki nad chorymi z uszkodzeniem rdzenia kręgowego główną przyczyną przedwczesnego zgonu jest zapalenie płuc, wypadki oraz samobójstwa. Wysoki wskaźnik samobójstw wynika w dużej mierze z towarzyszącej tej grupie chorych depresji. Badania opublikowane przez Kemp [37] wskazują, iż częstość występowania depresji w tej grupie chorych jest co najmniej dwukrotnie większa niż w populacji generalnej. W badanej próbie chorych 31% doświadczało depresji. Wykazano również iż ryzyko wystąpienia depresji jest zależne od wieku pacjentów oraz od stopnia kalectwa [37].

Wyniki niedawno opublikowanego największego badania przekrojowego przeprowadzone w 22 krajach Europy wskazują iż w 2012 łącznie odnotowano 1840 zgonów z powodu pourazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego. (ang. *traumatic, SCI, tSCI*.) Standaryzowany wskaźnik śmiertelności ogółem w wyniku tSCI wynosił 6.7/1 mln. Ekstrapolując dane na Europę przyjęto, iż w 2012 roku doszło do wystąpienia 4 570 przypadków zgonów z powodu tSCI. W zależności od płci wskaźniki te wynosiły odpowiednio dla kobiet 4,5/mln i mężczyzn 9,4/mln

<sup>1</sup> Jedynie ten podtyp *spina bifida* wiąże się z ryzykiem występowania dysfunkcji dróg moczowych, w tym nadreaktywności wypieracza

[38]. Zaobserwowano również, iż w krajach o podobnym PKB *per capita* obserwuje się zbliżone wskaźniki śmiertelności.

### **Rozszczepienie kręgosłupa (spina bifida)**

Opublikowane dane dotyczące wskaźników śmiertelności u pacjentów ze *spina bifida* wskazują, iż obecnie do 4-5 roku życia śmiertelność z powodu tej choroby wynosi 10-15%. Dane amerykańskie wskazują, iż obecnie około 90% chorych dzieci ze *spina bifida* dożywa pełnoletności [27].

## **2.6.2. Epidemiologia w Polsce**

### **Zapadalność**

#### **Uszkodzenie rdzenia kręgowego (SCI)**

Dane dotyczące częstości występowania urazów kręgosłupa przebiegających z jednoczesnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego nie są zbierane w sposób kompleksowy, istniejące badania epidemiologiczne są niewystarczające i nieaktualne aby oszacować tę populację [30]. Wg opinii profesora Kiwerskiego szacunkowo określa się liczbę urazów kręgosłupa z uszkodzeniem rdzenia na około 800 rocznie, z pewną tendencją wzrostową [29].

Autorzy publikacji *Tederko 2013* przeprowadzili przegląd literatury celem określenia epidemiologii uszkodzeń rdzenia kręgowego w Polsce. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedynie dwa badania określające zapadalność na SCI w populacji polskiej [30]. Analiza danych przeprowadzona przez *Piertaszkiwicz 2010* w oparciu o próbkę chorych hospitalizowanych w latach 2005-2008 przeanalizowali częstość występowania urazów kręgosłupa. Łącznie przeanalizowano 1 374 hospitalizacje. Średnia liczba hospitalizacji a powodu urazów kręgosłupa wyniosła 343 przypadki. Dominowały urazy w obrębie lędźwiowo-krzyżowym oraz szyjnym. Urazy rdzenia kręgowego stanowiły łącznie 4% wszystkich urazów kręgosłupa wśród pacjentów hospitalizowanych. Oszacowany współczynnik zapadalności na uszkodzenia rdzenia kręgowego wynosił **14,5/1 000 000** (1 mln) i jak podają autorzy pracy był jednym z niższych w porównaniu do danych Europejskich [31].

W drugiej zidentyfikowanej publikacji bazującej na kartach pacjentów poddanych rehabilitacji w Stołeczne Centrum Rehabilitacji w województwie mazowieckim STOCER wskazano, iż w okresie wynoszącym 6 miesięcy przyjęto 78 nowych pacjentów z SCI, z czego 52 przypadki stanowili chorzy z ówczesnego województwa mazowieckiego (liczącego 5,2 mln mieszkańców). Zatem przy założeniu że STOCER stanowił jedyny ośrodek opieki dla tych chorych, autorzy oszacowali roczną zapadalność na SCI na terenie województwa na **20 przypadków / 1 000 000 (1 mln)** [34].

Nie zidentyfikowano badań dotyczących rozpowszechnienia uszkodzenia rdzenia kręgowego w Polsce [30].

#### **Rozszczepienie kręgosłupa (spina bifida)**

**Dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) wskazują**, iż w 2006 roku przepuklina oponowo-rdzeniowa w populacji polskiej występowała u 5,1 na 10 000 żywo urodzonych [32]. W kolejnych latach ww. wskaźnik ulegał fluktuacjom osiągając wartość 2,8 przypadków/10 000 urodzeń w 2019 roku [33]. Najwięcej dzieci 8,6 na 10 000 z wadami cewy nerwowej rodzi się w Polsce w regionach: białostockim, bielsko podlaskim, łomżyńskim i siedleckim [66, 67].

#### **Nadreaktywność wypieracza o podłożu neurogennym**

Szacuje się, że w Polsce pęcherz neurogenny u dzieci ze *spina bifida* występuje u około 70% pacjentów [66]. Na charakter dysfunkcji pęcherza moczowego ma wpływ stopień i poziom uszkodzenia rdzenia kręgowego. Pacjenci z uszkodzenia rdzenia na poziomie L5 i powyżej mają objawy pęcherza neurogennego. Zaburzone jest unerwienie mięśnia wypieracza pęcherza oraz unerwienie zwieracza. Najczęstszym objawem jest neurogenna nadreaktywność wypieracza, którą potwierdzono w ramach badania urodynamicznego w 88,7% przypadków [66].



W publikacji *Korzeniecka-Kozerska 2015* przeanalizowano 112 przypadków dzieci z rozszczepem kręgosłupa urodzonych pomiędzy 1995-2013 zamieszkałych na terenie województwa podlaskiego wykazała, iż neurogenna nadreaktywność wypieracza zdiagnozowana została u 56,7% chorych [63]. Podobny odsetek chorych z nadreaktywnością wypieracza wśród pacjentów z *myelomeningocele* przedstawili autorzy pracy *Baginska 2019*, wskazując, iż wśród dzieci w MMC z pęcherzem neurogennym proporcja chorych z NDO wynosi 59% [64].

Dane zebrane przez *Rosinczuk-Tonderys 2012*, obejmujące analizę 130 pacjentów **uszkodzeniem kręgosłupa**, hospitalizowanych na Oddziale Neurochirurgii w Szpitalu we Wrocławiu w latach 2008-2010 wskazują, iż w grupie chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego problemów z układem moczowym doświadczało aż 38,1% chorych. Diagnozę wystąpienia pęcherza neurogennego postawiono 20% chorych z uszkodzeniami rdzenia kręgowego, większość z nich towarzyszyło nietrzymanie moczu (12,3%) [68].

Nie zidentyfikowano polskich danych literaturowych dotyczących częstości występowania NDO w populacji chorych z uszkodzeniem rdzenia kręgowego. Podobnie jak w przypadku *spina bifida* na charakter dysfunkcji pęcherza moczowego ma wpływ typ i rozległość uszkodzenia rdzenia kręgowego. Zaburzone jest unerwienie mięśnia wypieracza pęcherza oraz unerwienie zwieracza. Wytyczne kliniczne wskazują, że częstość NDO w dużej mierze uzależniona jest od lokalizacji i stopnia uszkodzenia rdzenia kręgowego.

### **Śmiertelność**

W populacji dzieci z **rozszczepieniem kręgosłupa** dane zebrane z obserwacji klinicznej obejmującej 112 dzieci przez okres 1995-2013 wskazują, że śmiertelność w tej grupie była bardzo niska i wynosiła jedynie 2,5% [63].

W grupie chorych z **uszkodzeniem rdzenia kręgowego** odnalezione polskie dane literaturowe wskazują, że śmiertelność szpitalna (w fazie ostrej, bezpośrednio po urazie) z powodu urazów rdzenia kręgowego wynosiła od 8,9% do 10,3% [30, 31]. Wskaźniki śmiertelności zależne były od miejsca uszkodzenia rdzenia kręgowego. Znaczący wzrost śmiertelności obserwowano u chorych w wieku powyżej 40 lat. Główną przyczyną wczesnej śmiertelności było zapalenie płuc (52%). Średnia liczba dni od momentu wystąpienia SCI do zgonu wynosiła 26,3 dnia. W porównaniu z innymi krajami rozwiniętymi śmiertelność szpitalna jest wysoka, lecz widoczna jest tendencja spadkowa, co może świadczyć o poprawie skuteczności działań medycznych [31].

### **Czyste, przerywane cewnikowanie (CIC)**

W populacji dzieci ze *spina bifida* polskie dane literaturowe wskazują, iż cewnikowanie konieczne jest u większości dzieci z nadaktywnością wypieracza wynikającej z rozszczepienia kręgosłupa, podczas gdy odsetek cewnikujących się według danych literaturowych z pracy *Korzeniecka-Kozerska* wynosił jedynie 63,92% [63].

Nie zidentyfikowano podobnych danych dla populacji dzieci z uszkodzeniem rdzenia kręgowego.

### **Brak skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym**

Nie zidentyfikowano polskich danych epidemiologicznych dotyczących częstości występowania braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym. Prawdopodobnie wynika to pośrednio z faktu, iż aktualnie brak jest ogólnie przyjętej definicji braku skuteczności leczenia za pomocą doustnych leków antycholinergicznym.

## **2.7. Postępowanie medyczne we wnioskowanej populacji**

### **2.7.1. Leczenie neurogennej nadreaktywności mięśnia wypieracza o podłożu neurogennym**

Podstawowym celem leczenia jest ochrona górnego piętra układu moczowego, zapobieganie infekcjom dróg moczowych, uzyskanie kontynencji i poprawa jakości życia. Temu powinno służyć dążenie do zmniejszenia ciśnienia śródpecherzowego zarówno w fazie wypełniania pęcherza, jak i w fazie mikcji. Takie działania powinny doprowadzić do stanu prawidłowego trzymania moczu i uniknięcia przetok moczowych. Z uwagi na zwykle młody

wiek chorych z dysfunkcją dróg moczowych należy mieć na uwadze ich długie przeżycie w warunkach niepełnosprawności i dążenie do powrotu funkcjonowania w społeczeństwie [12].

W większości przypadków farmakoterapia jest stosowana do całkowitego zniesienia objawów neurogennej nadreaktywności wypieracza i ułatwienia cewnikowania. Z drugiej strony wydaje się, że leki rozluźniające pęcherz zmniejszają kurczliwość wypieracza również podczas oddawania moczu. W tej sytuacji może wzrosnąć ilość moczu resztkowego, który musi być wspomagany do wydalenia poprzez cewnikowanie. Terapia antymuskarynowa stanowiąca główną formę leczenia farmakologicznego nie jest leczeniem przyczynowym, ale objawowym [67].

Przy uszkodzeniach rdzenia kręgowego konieczne jest odpowiednie postępowanie urologiczne od chwili urazu, aby uchronić pacjenta przed negatywnymi następstwami neurogennej dysfunkcji. Stan neurologiczny zazwyczaj stabilizuje się po 6 miesiącach od urazu. Do tego czasu liczne parametry neurourologiczne mogą ulegać zmianom. Zbyt szybkie wykonywanie badań urodynamicznych ani zalecanie indywidualnych rozwiązań dotyczących mikcji nie jest zalecane. Postępowanie urologiczne z pacjentami po urazach rdzenia wymaga odrębnego bardzo specjalistycznego postępowania [70].

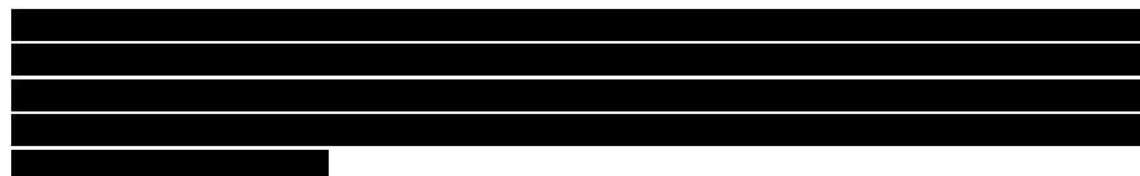
Ponadto, w przypadku uszkodzenia rdzenia kręgowego może wystąpić bardzo groźne zjawisko zwane dyssynergią zwieraczowo-wypieraczową, objawiającą się szeregiem objawów wegetatywnych występujących przy uszkodzeniach rdzenia z poziomu Th6 i wyżej. Zazwyczaj objawia się ona zlewnymi potami, uczuciem gorąca, zaczerwienieniem twarzy, kołataniem serca i - co najistotniejsze - znacznym wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, nawet do poziomu zagrażającego życiu. Objawy te występują przy przepelnieniu pęcherza lub próbie mikcji. Są one potencjalnie niebezpieczne dla życia i wymagają zdecydowanego postępowania farmakologicznego lub/i zabiegowego. W tym przypadku stosowane są leki antycholinergiczne oraz ostrzyknięcie toksyną botulinową [70].

### **Rola CIC**

Najbardziej optymalnym sposobem opróżniania pęcherza w sposób niskociśnieniowy jest czyste, przerwane cewnikowanie (CIC), uznane za standard postępowania. W Polsce określane jest ono często jako samocewnikowanie. Według wytycznych ta metoda opróżniania pęcherza moczowego stanowić powinna metodę z wyboru. Częstość samocewnikowania powinna być zbliżona do naturalnej częstości mikcji, i u każdego jest ona indywidualna. Wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej cewnikowania wykonuje się co 3–4 godz. z przerwą nocną ok. 8 godz. (czyli 5–6 razy na dobę). Częstość CIC zależy od wieku dziecka i wielkości pęcherza. Niemowlęta powinno się cewnikować co 3 godz. w ciągu dnia, a przerwa nocna powinna trwać 6–8 godz. CIC w tej grupie można połączyć z momentami karmienia [71]. Samocewnikowanie ma naśladować naturalną mikcję co do częstości i objętości, gwarantując również brak zalegania. Każdy pacjent zakwalifikowany do CIC powinien być praktycznie przeszkolony, poinstruowany, jak prawidłowo wykonać taki zabieg [12].

Korzyści z samocewnikowania są bezsporne. Zastosowanie metody przerwanego cewnikowania poprawia jakość życia chorych, poprzez zapewnienie lepszej kontroli nad symptomami choroby, pozwala na uzyskanie redukcji liczby mikcji, co jest szczególnie korzystne w czasie nocnej pory dnia, poprawiając tym samym jakość snu i redukując poziom dziennego zmęczenia.

Niezwykle ważny jest też moment włączenia CIC, okazuje się, że włączenie CIC bezpośrednio po urodzeniu zarówno poprawia stan górnych dróg moczowych, ale także stwarza możliwość uzyskania suchości socjalnej w tej grupie dzieci w przyszłości. Opróżnienie pęcherza zmniejsza częstość mimowolnego opróżnienia pęcherza co może skutkować mniejszą liczbą zakażeń układu moczowego (ZUM). Ponadto samocewnikowanie daje pacjentowi większą swobodę uczestniczenia w codziennych i społecznych czynnościach, które w innym przypadku mogłyby być trudne. Ocenili pacjentów wykonujących CIC w ciągu 5 lat i stwierdzili, że 80% pacjentów uznało, że CIC jest łatwy i niezakłócający codziennego życia. Jednakże pomimo udokumentowanych istotnych korzyści z zastosowania tej metody, wskaźniki *compliance* wynoszą od 34% do 81% w zależności od wieku chorych [48]. Do głównych przyczyn ograniczających stosowanie CIC należą: brak wiedzy na temat CIC, złe zdanie wynikające z opinii innego pacjenta lub lekarza, inwazyjność metody, uciążliwość metody i jej czasochłonność.



### **Leczenie farmakologiczne**

W przypadku konieczności zastosowania leczenia farmakologicznego (połączonego z CIC) leczeniem z wyboru są doustne leki antycholinergiczne, spośród których najczęściej stosuje się nieselektywną oksybutyninę oraz bardziej selektywnie działające (mający lepszy profil bezpieczeństwa) tolterodyna i solifenacyna. W leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza o podłożu neurogennym można również rozważyć zastosowanie mirabegronu należącego do grupy leków działających agonistycznie do receptora beta-3-adrenergicznego [12].

W przypadku stwierdzenia oporności na doustne leczenie można zastosować ostrzyknięcia toksyną botulinową typu A lub augmentację (powiększenie) pęcherza [12].

## **2.8. Wytyczne postępowania klinicznego w neurogennej nadreaktywności wypieracza**

Aktualnie dostępna jest niewielka liczba zaleceń poświęconych postępowaniu klinicznemu w diagnostyce i leczeniu neurogennej nadreaktywności wypieracza o podłożu neurogennym, wynikać może to z faktu, iż jest to

schorzenie z pogranicza dwóch odrębnych dziedzin medycyny tj. neurologii i urologii, wyodrębnione jako samodzielne (niepowiązane z nadreaktywnym pęcherzem, OAB) stosunkowo niedawno.

Aktualnie w Polsce obowiązują opublikowane w 2021 roku **Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej dotyczącymi postępowania u dzieci z neurogenną dysfunkcją dolnych dróg moczowych [71]**.

Zgodnie z algorytmem postępowania klinicznego wskazanego przez ekspertów zajmujących się leczeniem zaburzeń neuro-urologicznych u dzieci w Polsce chorzy neurogenną dysfunkcją w obrębie dolnych dróg moczowych wymagają wprowadzenia przeprowadzenia diagnostyki różnicującej opartej na skutkach czynnościowych w zakresie dolnych dróg moczowych wynikających z uszkodzenia układu nerwowego (niezależnie od przyczyny i wysokości uszkodzenia).

Podział ten (urodynamiczny) opiera się więc na ocenie czynności dwóch elementów: wypieracza i układu zwieraczowego. Nadczynność układu zwieraczowego prowadzi do czynnościowej przeszkody podpęcherzowej, która w przypadku zaburzeń neurogennych określana jest dyssynergią wypieraczowo-zwieraczową (detrusor-sphincter dyssynergi – DSD).

Wśród typów pęcherza neurogennego w oparciu o badanie urodynamiczne wyróżniamy:

- wypieracz niedoczynny (o dobrej podatności) oraz zwieracz nadczynny,
- wypieracz nadczynny (i mało podatny) oraz zwieracz nadczynny,
- wypieracz nadczynny (i mało podatny) oraz zwieracz niedoczynny,
- wypieracz niedoczynny (o dobrej podatności) oraz zwieracz niedoczynny [71].

**Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne oparte jest na ww. podziale, jednak należy pamiętać, iż typ zaburzeń może ulec zmianie w trakcie życia pacjenta, zwłaszcza do 5. r.ż., a następnie w okresie dojrzewania.**

Na wstępie należy podkreślić, iż zarówno leczenie zachowawcze, jak i chirurgiczne leczenie niewydolności układu zwieraczowego powinno być dostosowywane do indywidualnego przypadku.

Nadrzędnym celem postępowania urologicznego jest ochrona górnych dróg moczowych i nerek przed ich uszkodzeniem wynikającym z dysfunkcji pęcherza oraz mechanizmu zwieraczowego. Biorąc pod uwagę, iż nieleczona NDDDM może w krótkim czasie i bardzo podstępnie prowadzić do wzrostu ciśnienia w górnych drogach moczowych, postępowanie musi mieć charakter aktywny. Konieczne są więc wczesne wdrożenie czystego przerywanego cewnikowania (CIC) oraz leczenia farmakologicznego, a także regularna kontrola czynności DDM i modyfikacja postępowania w zależności od wyników badań. Bardzo ważnym elementem jest zapobieganie zakażeniom układu moczowego. Celem drugorzędnym, ale niemniej ważnym, jest zapewnienie odpowiedniej jakości życia pacjentom w aspekcie trzymania moczu i stolca. Regularne cewnikowanie pęcherza o adekwatnej pojemności pozwala na uzyskanie kilkugodzinnych okresów bez wycieku moczu. W przypadku pacjentów poruszających się na wózku alternatywne metody odprowadzenia moczu (tzw. szczelne przetoki pęcherzowo-skinne) mogą poprawić ich samodzielność [71].

W przypadku pacjentów z przepukliną oponowo-rdzeniową samodzielne oddawanie moczu jest rzadkością – alternatywę stanowi czyste przerywane cewnikowanie. Opóźnienie leczenia lub nieprawidłowe postępowanie w tym przypadku jest olbrzymim zagrożeniem dla funkcji nerek. Czyste przerywane cewnikowanie zmniejsza liczbę zakażeń układu moczowego, ochrania górne drogi moczowe i nerki przed uszkodzeniem oraz poprawia jakość życia. Czyste przerywane cewnikowanie należy rozpocząć zaraz po urodzeniu. Częstość CIC zależy od wieku dziecka i wielkości pęcherza [71].

#### **Leczenie farmakologiczne**

Wysokie ciśnienie śródpęcherzowe związane z nadczynnością wypieracza i/lub obniżoną podatnością ściany stanowi zagrożenie dla czynności nerek. Farmakologiczne obniżenie ciśnienia w pęcherzu uzyskuje się poprzez

działanie na receptory cholinergiczne/muskarynowe (blokowanie) lub beta3-adrenergiczne (pobudzenie). Nie wszystkie preparaty zarejestrowane są do użycia u dzieci i nie ma jednego schematu ich stosowania. Należy dążyć do uzyskania oczekiwanego efektu przy minimalizacji ryzyka wystąpienia objawów ubocznych. Zmiana dawkowania odbywa się w oparciu o nieinwazyjne (pomiar pojemności pęcherza, obserwacja stopnia wycieku moczu, pomiar ciśnienia śródpecherzowego w warunkach domowych) oraz inwazyjne (cystometria) metody skuteczności leczenia. W ramach leczenia farmakologicznego terapią z wyboru jest oksybutynina stosowana doustnie w dawce 0,4 mg/kg/dobę. Ponadto można zastosować solifenacynę podawaną doustnie w dawce 0,1–0,4 mg/kg/dobę do maksymalnie 10 mg/dobę [71]. Zarówno mirabegron jak i toksyna botulinowa typu A nie jest zarejestrowana do stosowania u dzieci. Leki te można rozważyć u dzieci starszych po uzyskaniu odpowiedniej zgody. Mirabegron podobnie jak oksybutynina i solifenacyna podawany jest doustnie, podczas gdy toksynę botulinową podaje się w dawce 10 IU/kg do maksymalnej dawki 300 IU. Podanie leku należy powtarzać co 6–9 miesięcy w zależności od długości utrzymywania się efektu terapeutycznego [71].

### Leczenie chirurgiczne

Utrzymywanie w standardzie leczenia NDDDM u dzieci i młodzieży wczesnego rozpoznania i rozpoczęcia odpowiedniego postępowania zachowawczego nastawionego na zabezpieczenie górnych dróg moczowych przed uszkodzeniem w połączeniu ze zmianą wysokociśnieniowego pęcherza na niskociśnieniowy zbiornik o odpowiedniej pojemności umożliwia zachowanie prawidłowej czynności nerek przez możliwie długi okres życia. Czasami jednak nawet prawidłowo prowadzone leczenie zachowawcze nie zabezpiecza przed rozwojem mało podatnego lub nadczynnego wypieracza oraz nadczynnego zwieracza. **Do leczenia chirurgicznego kwalifikujemy pacjentów z NDDDM, u których mimo wykorzystania wszystkich możliwości leczenia zachowawczego/farmakologicznego nie uzyskano:**

- obniżenia ciśnienia wypieracza
- zwiększenia pojemności pęcherza,
- zmniejszenia niekorzystnych zmian (poszerzenia) w górnych drogach moczowych,
- „trzymania” moczu,
- poprawy opróżniania jelit (zaparcia/nietrzymanie stolca) [71].

Przed wykonaniem augmentacji należy rozważyć podanie toksyny botulinowej typu A, która zgodnie z wytycznymi EAU 202 należy rozważyć w braku skutecznej kontroli neurogennej aktywności wypieracza za pomocą doustnych leków antycholinergicznych lub nietolerancji doustnego leczenia antycholinergicznego uniemożliwiająca jego kontynuację. W ramach leczenia chirurgicznego stosuje się techniki pozwalające na jego powiększenie. Najczęściej w przypadku populacji dzieci stosuje się powiększenie pęcherza fragmentem jelita lub dróg moczowych oraz autoaugmentację (głównie w przypadku posiadania przez pacjenta relatywnie dużej pojemności pęcherza – 75-80% oczekiwanej objętości [71].

### Neuromodulacja

Wewnątrzpecherzowa stymulacja, stymulacja nerwu krzyżowego i przezskórna neuromodulacja są nadal metodą eksperymentalną u dzieci z pęcherzem neurogennym i nie mogą być rekomendowane dla populacji pediatrycznej [71].

Najnowsze wytyczne przygotowane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU) z 2023, opracowano oddzielnie dla populacji chorych, u których etiologia choroby ma podłoże neurogenne jak również wytyczne dla populacji pediatrycznej. Odzwierciedlają one aktualny stan dowodów naukowych, zebrany w oparciu o przegląd systematyczny literatury.

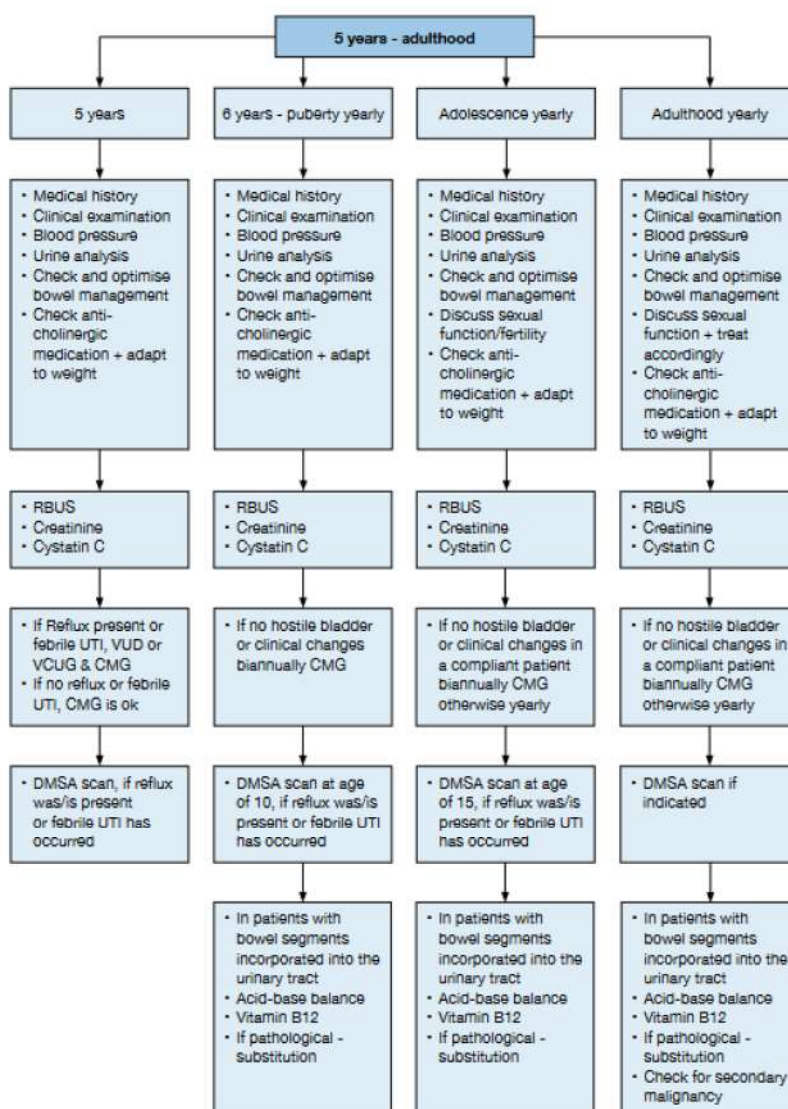
Zgodnie z wytycznymi EAU Neuro-Urology z 2023 [72] roku przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia, w populacji chorych, którzy nie mogą opróżnić pęcherza w sposób niewymuszony standardem postępowania jest

przerywane cewnikowani (IC). Kolejno, gdy konieczne jest wrodzenie leczenia mającego na celu hamowanie neurogennej nadreaktywności skurczowej wypieracza w leczeniu farmakologicznym standardem postępowania terapeutycznego jest stosowanie doustnych leków antycholinergicznyc (głównie oksybutyniny, solifenacyny, tolterodyny, propiweryny). Podanie mirabegronu nie stanowi dobrej alternatywy ze względu na brak udokumentowanej skuteczności w zakresie poprawy parametrów urodynamicznych w tej grupie chorych. W celu maksymalizacji efektów leczenia możliwe jest zastosowanie terapii skojarzonej.

**Wytyczne podkreślają, iż w przypadku chorych, u których stosowanie oksybutyniny doustnej generuje dotkliwe działania niepożądane, należy rozważyć podawanie oksybutyniny dopęcherzowej, której profil bezpieczeństwa jest dużo lepszy.**

W przypadku oporności / braku skutecznej kontroli choroby pomimo stosowania doustnych leków antycholinergicznyc należy sięgnąć po metody bardziej inwazyjne do których zalicza się iniekcje toksyną botulinową typu A. Leczenie chirurgiczne stanowi opcję terapeutyczną jedynie w przypadku braku skuteczności wszystkich powyżej opisanych metod leczenia.

**Rysunek 2. Schemat postępowania klinicznego u dzieci z wadami cewy nerwowej i pęcherzem neurogennym, w wieku od 5-18 lat [73]**



RBUS = Renal bladder ultrasound; UTI = urinary tract infection; VUD = videourodynamic; VCUG = voiding cystourethrography; CMG = cystometrogram; DMSA = dimercaptosuccinic acid.

Tabela 4. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w hamowaniu neurogennej nadreaktywności wypieracza o podłożu neurologicznym, powstałej w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego lub rozszczepienia kręgosłupa (spina bifida)

Nazwa jednostki wydającej rekomendację	Treść rekomendacji
Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej, NDDDM 2021 [71]	<p><b>Interwencje dodatkowe:</b> czyste przerywane cewnikowanie (CIC). U chorych którzy nie oddają moczu samodzielnie CIC stanowi postępowanie z wyboru od momentu narodzin dziecka. Częstość przeprowadzania CIC zależna jest od wieku dziecka oraz wielkości jego pęcherza.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne – leki modulujące aktywność wypieracza:</b>  <b>Oksybutynina</b> (p.o.) w dawce 0,4 mg/kg/dobę. Lek podaje się w 3 dawkach. Farmakokinetyka leku wskazuje, iż czas działania to 6–8 godzin. W wybranych przypadkach warto rozważyć podaż leku co 6 godzin. Istnieje możliwość podania leku bezpośrednio do pęcherza (taka forma nie występuje w Polsce).</p>

*Solifenacyna* (p.o.) w dawce 0,1–0,4 mg/kg/dobę do maksymalnie 10 mg/dobę. Zalecaną dawkę dobową należy podawać 1 raz/d. W zależności od masy ciała, dawka początkowa wynosi: 9–15 kg mc. 2 mg/d, 15–45 kg mc. 3 mg/d, 45–60 kg mc. 4 mg/d, > 60 kg mc. 5 mg/d. Następnie dawkę można zwiększyć do najmniejszej dawki skutecznej. Dawka maks.: 9–15 kg mc. 4 mg/d, 15–30 kg mc. 5 mg/d, 30–45 kg mc. 6 mg/d, 45–60 kg mc. 8 mg/d, > 60 kg mc. 10 mg/d.

*Mirabegron* (β3-mimetyk) nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci. Stosowany u starszych pacjentów po uzyskaniu odpowiedniej zgody w dawce 25–50 mg (1 raz na dobę). *Toksyna botulinowa typu A* – Onabotulina typu A (Botox<sup>®</sup>). Toksyna botulinowa nie jest zarejestrowana w Polsce w ww. wskazaniach. Stosowana u starszych pacjentów po uzyskaniu odpowiedniej zgody. Lek podawany jest bezpośrednio do ściany pęcherza w trakcie cystoskopii. Botox<sup>®</sup> podaje się w dawce 10 IU/kg do maksymalnej dawki 300 IU. Podanie leku należy powtarzać co 6–9 miesięcy w zależności od efektu. Pęcherz o obniżonej podatności i pojemności, bez nadaktywności prawdopodobnie nie reaguje na toksynę botulinową.

#### Leczenie chirurgiczne:

Augmentacja pęcherza znajduje zastosowanie u pacjentów z pęcherzem neurogennym, którzy nie uzyskali przy zastosowaniu metody farmakologicznej obniżenia ciśnienia wypieracza, powiększenia pojemności pęcherza, socialnie akceptowalnego trzymania moczu.

Przed wykonaniem augmentacji należy rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej.

Wyróżniamy dwie metody leczenia chirurgicznego obie polegające na powiększeniu pojemności pęcherza: augmentacja fragmentem jelita oraz autoaugmentacja.

W przypadku powiększenia pęcherza wykorzystuje się różne fragmenty przewodu pokarmowego lub moczowód. Każda augmentacja z wstawek jelitowych używanych do enterocystoplastyki ma swoje wady i zalety. Pacjenci po enterocystoplastyce wymagają długotrwałej kontroli z regularnie wykonywaną cystologią i cystoskopią, po 5–10 latach od augmentacji.

Autoaugmentacja pęcherza może być z powodzeniem zastosowana w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, ze względu na stosunkowo niewielkie powiększenie pojemności pęcherza. Pacjent kwalifikowany do tej metody powinien posiadać relatywnie dużą pojemność pęcherza stanowiącą 75–80% oczekiwanej objętości.

#### Proponowany schemat postępowania u dzieci z NDDDM: terapeutycznego

##### Okres noworodkowy/niemowlęcy:

Opcja 1 (rekomendowana przez zespół): leki antymuskarynowe (oksybutynina 3 x dziennie w należytą dawkę) wdraża się od razu po urodzeniu wraz z rozpoczęciem CIC. Dodatkowo do rozważenia profilaktyka przeciwbakteryjna. Takie rozwiązanie zabezpiecza wszystkich pacjentów, również w przypadku zmiany typu zaburzeń w pierwszych miesiącach życia w efekcie szoku rdzeniowego.

Opcja 2: CIC wdraża się od razu po urodzeniu, a leki antymuskarynowe w zależności od wyniku pierwszego badania urodynamicznego. Należy zaznaczyć, iż w tym przypadku pacjent może przez kilka miesięcy być narażony na działanie wysokiego ciśnienia śródpecherzowego. Po zakończeniu okresu niemowlęcego: leczenie ustala się na podstawie wyników badań urodynamicznych w zależności do typu NDDDM (punkt 1a strona 3) oraz przebiegu klinicznego:

Typ 1 – wymaga tylko zastosowania CIC i monitorowania.

Typ 2 – wymaga CIC i leków antymuskarynowych/ beta-mimetycznych/innnych metod inwazyjnych obniżenia ciśnienia.

Typ 3 – leki antymuskarynowe/beta-mimetyczne/ inne metody inwazyjne obniżenia ciśnienia i CIC (wprowadzenie CIC jest warunkiem bezwzględnym przed zabiegiem zwiększenia oporu cewkowego).

Typ 4 – nie powoduje uszkodzenia górnych dróg moczowych (o ile nie zmieni się typ uszkodzenia w trakcie obserwacji), ponieważ charakteryzuje się stałym wyciekaniem moczu. Wymaga natomiast w późniejszym okresie podjęcia działań w celu osiągnięcia trzymania moczu (moment zabiegu ustala się indywidualnie z dzieckiem i opiekunami).

Pomimo braku dowodów opartych na wiarygodnych badaniach klinicznych, u pacjentów bez poprawy czynności pęcherza przy zastosowaniu monoterapii dopuszcza się politerapię:

- 2 leki antymuskarynowe (oksybutynina + solifenacyna),
- 1 lek antymuskarynowy i mirabegron,
- 2 leki antymuskarynowe + mirabegron,
- toksyna botulinowa (i w razie konieczności dodatkowo lek antymuskarynowy).



<p>European Association of Urology 2023 [73] Pediatric Urology – wytyczne dla rozszczepienia kręgosłupa</p>	<p>Celem leczenia MMC jest ochrona górnych partii dróg moczowych (w tym nerek) oraz uzyskanie suchości socjalnej w odpowiednim wieku dziecka (poziom dowodów naukowych: 2a).</p> <p>Schemat postępowania terapeutycznego przedstawiono na Rysunek 2.</p> <p>W przypadku wszystkich dzieci z wadami cewy nerwowej należy niezwłocznie rozpocząć procedurę opróżniania pęcherza za pomocą CIC (poziom dowodów naukowych: 3a)</p> <p>U wszystkich dzieci ze <i>spina bifida</i> oraz u dzieci z podejrzeniem pęcherza neurogennego należy niezwłocznie wykonać badanie urodynamiczne w celu oceny stanu górnych dróg moczowych jak również funkcji wypieracza i zwieracza pęcherza (2, wysoka)</p> <p>Należy niezwłocznie wdrożyć leczenie antycholineryczne u dzieci z podejrzeniem neurogennej nadreaktywności wypieracza (2, wysoka)</p> <p>Podejmowanie decyzji klinicznych w przypadku dziecka z MMC powinno odbywać się poprzez zaangażowanie wielodyscyplinarnego panelu ekspertów.</p> <p>Ostateczny (połączony z wynikami badania urodynamicznego) algorytm postępowania klinicznego uzależniony jest mechanizmu i rodzaju nieprawidłowości w obrębie zwieracza i wypieracza.</p> <p>W przypadku neurogennej nadreaktywności wypieracza postępowanie jest zbliżone niezależnie od samej aktywności zwieracza.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <p>W pierwszej linii stosuje się leki antymuskarynowe w połączeniu z czystym, przerywanym cewnikowaniem. W przypadku stwierdzenia odpływów pęcherzowo-moczowodowych (VUR) dodatkowo stosować należy ciągłą profilaktyczną antybiotykoterapię (2, wysoka).</p> <p>Doustna postać oksybutyniny jest najczęściej stosowanym antycholinergikiem w tej grupie chorych (93%). Jednakże występowanie uciążliwych działań niepożądanych (suchość w jamie ustnej, zaburzenia widzenia, zaparcia) ogranicza jej stosowanie.</p> <p><b>Oksybutynina dopęcherzowa</b></p> <p>Alternatywa dla doustnej oksybutyniny jest oksybutynina podawana dopęcherzowo, o dużo korzystniejszym profilu bezpieczeństwa</p> <p><b>Toksyna botulinowa</b></p> <p>W przypadku braku efektu klinicznego (oporności na leczenie antycholinergiczne) lub pogorszenia w obrębie górnych dróg moczowych zaleca się rozważenie zastosowania dopęcherzowej/dozwieraczowej iniekcji toksyny botulinowej typu A, uznano bowiem, iż stanowi ona dobrą, mniej inwazyjną alternatywną opcje leczenia w porównaniu do augmentacji pęcherza (2, wysoka)</p> <p><b>Leczenie chirurgiczne</b></p> <p>U pacjentów z opornych na leczenie antycholinergiczne, z małą pojemnością i słabą podatnością pęcherza zaleca się powiększenie pęcherza. Ryzyko powikłań i konsekwencji chirurgicznych przewyższa ryzyko trwałego uszkodzenia górnych dróg moczowych +/- nietrzymanie moczu (2, wysoka)</p>
<p>Kutzenberger 2023 [74] Konsensus Lekarzy Zajmujących się leczeniem neurogennych dysfunkcji dolnych dróg moczowych</p>	<p>Przed przystąpieniem do leczenia farmakologicznego konieczne jest wykonanie badania wideourodynamicznego (12 tydzień życia dziecka).</p> <p>Leczenie farmakologiczne powinno zostać wdrożone niezwłocznie po postawieniu diagnozy neurogennej nadreaktywności wypieracza.</p> <p>Celem leczenie u dzieci jest ochrona górnej części układu moczowego, zapewnienie trzymania moczu, osiągnięcie bezpiecznej wartości ciśnienia pęcherza (wartość ciśnienia w pęcherzu &lt; 40 cm H<sub>2</sub>O) przywrócenie funkcji dolnym drogom moczowym.</p> <p>Monitorowanie efektów leczenia (badanie urodynamiczne) powinno odbyć się po 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia i kolejno co rok, celem określenia skuteczności leczenia/ wczesnego uwidocznienia zmian w budowie anatomicznej dróg moczowych.</p> <p><b>Leczenie farmakologiczne</b></p> <p>W I linii leczenia NDO u dzieci zaleca się stosowanie leków antycholinergicznych, z uwzględnieniem granic wiekowych w których leki te mogą zostać zastosowane (TAK:89,5% ankietowanych).</p> <p><b>Oksybutynina dopęcherzowa</b></p> <p>W przypadku gdy podanie doustne maksymalnych rekomendowanych dawek solifenacyny (zawiesina), oksybutyniny oraz propiweryny nie przynosi wystarczającej poprawy/ efektu terapeutycznego, zaleca się zastosowanie dopęcherzowej oksybutyniny (u dzieci w wieku co najmniej 6 lat) (TAK: 83,3% ankietowanych)</p> <p>Należy rozważyć jako leczenie I linii zastosowanie dopęcherzowej oksybutyniny, w przypadku dzieci w wieku co najmniej 6 lat, które opróżniają pęcherz przy pomocy przerywanego cewnikowania (TAK: 77,8% ankietowanych)</p>





## 2.9. Aktualna praktyka kliniczna leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza w Polsce

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 2.10. Jakość życia i niezaspokojona potrzeba medyczna (ang. *unmet need*)

### **Jakość życia**

Dane polskie zebrane wśród 52 dzieci w wieku od 2 do 18 lat z myelomeningocele (MMC), wskazują, iż jakość życia tych chorych mierzona wg kwestionariusza PedsQL (wersja 4.0) jest znacznie upośledzona. Analiza wpływu dysfunkcji towarzyszących MMC wskazuje, iż występowanie pęcherza neurogennego u dzieci ze *spina bifida* znacząco obniża jakość życia w domenie funkcjonowania fizycznego [65]. Prawdopodobnie ma to związek z towarzyszącym neurogennej nadreaktywności wypieracza nietrzymaniem moczu, które wg danych literaturowych stanowi jeden z głównych czynników wpływających na istotne obniżenie jakości życia. Nieleczone nietrzymanie moczu może prowadzić do poważnych psychologicznych i społecznych następstw jak depresja, lęk, niska samoocena i społeczna izolacja.

Najnowsze wyniki ankiety przeprowadzonej przez członków EAU/ ESPU przeprowadzone na terenie Europy obejmujące odpowiedzi uzyskane od 291 ankietowanych (średnia wieku 13,9 lat) wskazują, iż nietrzymanie moczu oraz stolca dotyczy odpowiednio 76% oraz 53% młodych pacjentów ze *spina bifida*. Całkowite trzymanie moczu w grupach wiekowych 0-5, 6-10, 10-15 oraz >15 lat odnotowano w przypadku odpowiednio 16,2%, 8,5%, 32,5% oraz 36,8% chorych. Chorzy/opiekunowie chorych zapytani o obszary wymagające poprawy podkreślają konieczność poświęcenia w przyszłości większej uwagi jakości życia chorych (55,6%) [69].

Chociaż zmniejszenie częstości epizodów inkontynencji jest istotne z perspektywy jakości życia chorego to głównym celem leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza jest osiągnięcie i utrzymanie prawidłowego ciśnienia w pęcherzu / uzyskanie odpowiedniej pojemności pęcherza moczowego. Pozwala to na uniknięcie trwałego uszkodzenia zarówno samego pęcherza moczowego, jak i moczowodów i nerek. Przetrwale



niejednokrotnie przyczynę przerwania leczenia (braku compliance).

Podsumowując, pomimo, iż oksybutynina stanowi jedną z najskuteczniejszych opcji terapeutycznych w tej grupie chorych, ze względu na jej niekorzystny profil bezpieczeństwa chorzy bardzo często rezygnują z dalszego leczenia oksybutyniną, dlatego też wprowadzenie dopęcherzowej oksybutyniny u pacjentów samocewnikujących się stanowi optymalną alternatywę leczenia, gdyż pomijany jest efekt pierwszego przejścia a zarazem minimalizowana jest ilość krążącego w organizmie metabolitu DEOB. Skutkuje to dużo lepszym profilem bezpieczeństwa po podaniu oksybutyniny miejscowo. Autorzy przeglądu systematycznego *Guerra 2008* [5] wskazują, iż miejscowe podanie oksybutyniny u dzieci z neurogenną nadreaktywnością wy pieracza związane jest z spadkiem częstości i nasilenia działań niepożądanych obserwowanych po doustnym podaniu leków antycholinergicznym.

Wnioskuje się również, iż długotrwałe stosowanie doustnych leków antymuskarynowych może mieć niekorzystny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, w tym wystąpienie zaburzeń poznawczych. Badania wskazują, że stosowane obecnie leki antymuskarynowe wykazują różną zdolność do przejścia bariery krew-mózg, przy czym największą penetrację obserwuje się po podaniu najmniej selektywnej oksybutyniny. Jeśli to szczególnie ważne w przypadku populacji dzieci (głównie ze *spina bifida*) gdyż długotrwała ekspozycja na oksybutyninę zwiększy prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zdarzeń niepożądanych [77].

Wprowadzenie dodatkowej formy leczenia w postaci produktu leczniczego VESOXX® stanowi odpowiedź dla tych pacjentów, u których nie udało się skutecznie kontrolować choroby za pomocą doustnych leków antycholinergicznym, zmniejszając lub opóźniając w czasie konieczność wdrożenia bardziej inwazyjnych metod leczenia.

## 2.11. Wielkość populacji docelowej

[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			
[REDACTED]			

The table content is almost entirely redacted with black bars. The only visible text within the table area is 'CERTARA.' and 'INAR' in the top right corner of the page header, which is partially overlapping the table's grid lines. The table structure appears to have multiple columns and rows, but the data is obscured.

### 3. INTERWENCJA

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu wnioskowanego produktu leczniczego VESOXX® przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB) [1].

Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) [1]

Dane	Infomacje
<b>Nazwa handlowa</b>	VESOXX®
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Roztwór do pęcherza moczowego.
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	1 ml roztworu zawiera 1 mg chlorowodoru oksybutyniny. Jedna gotowa do użycia ampulkostrzykawka z podziałką z 10 ml jałowego roztworu zawiera 10 mg chlorowodoru oksybutyniny. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól 3,56 mg/ml Kwas solny rozcieńczony (10%) Chlorek sodu Woda do wstrzykiwań
<b>Wygląd produktu leczniczego</b>	Klarowny, bezbarwny roztwór o pH od 3,6 do 4,5.
<b>Rodzaj i zawartość opakowania</b>	Ampulko-strzykawka z kopolimeru cykloolefinowego z gwintem typu luer lock (wraz z łącznikiem typu luer lock – niezałączonym w opakowaniu – do połączenia z systemami cewnikowymi) Ampulko-strzykawka z polipropylenu (do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi) Ampulko-strzykawka z polipropylenu (do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi) Ampulko-strzykawka z polipropylenu (do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi)
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	FARCO-PHARMA GmbH Gereonsmühlengasse 1-11 50670 Köln Niemcy
<b>Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	25224
<b>Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	27.03.2019r .
<b>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany ChPL</b>	Sierpień 2022 rok
<b>Szczególne warunki dopuszczenia do obrotu</b>	-
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	Brak finansowania



### 3.1. Informacje o ocenianej interwencji

#### 3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Oksybutynina jest kompetycyjnym antagonistą acetylocholino, blokującym zazwojowe receptory muskarynowe, przez co wywołuje zmniejszenie napięcia mięśni gładkich pęcherza moczowego. Chlorowodorek oksybutyniny jest lekiem przeciwocholinergicznym, który również wywiera bezpośrednie działanie przeciwskurczowe na mięśnie gładkie. Hamuje skurcze pęcherza i łagodzi skurcz wywołany różnymi bodźcami; zwiększa objętość pęcherza, zmniejsza częstotliwość skurczów i opóźnia chęć opróżnienia pęcherza w zaburzeniu neurogennym pęcherza. Oprócz antycholinergicznego blokowania receptorów typu muskarynowego rozluźnienie mięśni gładkich wynika z podobnego do papaweryny działania antagonistycznego na procesy odległe od połączeń nerwowo-mięśniowych. Ponadto chlorowodorek oksybutyniny wykazuje miejscowe działanie znieczulające. [1].

#### 3.1.2. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne — leki stosowane w kontrolowaniu częstości mikcji i nietrzymaniu moczu, kod ATC: G04B D04. [1].

#### 3.1.3. Wskazania do stosowania

VESOXX jest wskazany w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza (ang. *neurogenic detrusor overactivity*, NDO) u dzieci w wieku od 6 lat i u dorosłych, którzy kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych. [1].

#### 3.1.4. Dawkowanie i sposób podania

##### Dawkowanie

Początkowe dobieranie dawki powinien przeprowadzić neurourolog pod ścisłą kontrolą urodynamiczną.

**Nie ma ustalonych zasad dotyczących schematu dawkowania, ponieważ istnieją znaczne różnice międzyosobnicze w zakresie ciśnienia w pęcherzu i dawki wymaganej do złagodzenia objawów neurogennej nadreaktywności wypieracza. Schemat dawkowania (dawki i godziny) należy zatem ustalać indywidualnie w zależności od potrzeb pacjenta.** Dawki indywidualne są stosowane w celu wystarczającego kontrolowania parametrów urodynamicznych (maksymalne ciśnienie wypieracza < 40 cm H<sub>2</sub>O) mającego na celu całkowite zahamowanie neurogennej nadreaktywności wypieracza.

W trakcie leczenia dopęcherzowego oksybutyniną parametry urodynamiczne należy kontrolować w regularnych odstępach czasu, zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego.

##### Zalecane dawki we wszystkich grupach wiekowych

Tabela 8. Zalecenia dotyczące dawek zostały obliczone na podstawie percentyli masy ciała różnych grup wiekowych

Grupa wiekowa	Wiek [lata]	Zalecana dobową dawką początkową [mg]	Zalecana całkowita dawka dobową [mg]
<b>Dzieci</b>	6-12	Dawka dobierana indywidualnie, patrz poniżej (informacje znajdują się w tabeli poniżej)	2-30
<b>Młodzież</b>	12-18	10	10-40
<b>Dorośli</b>	19-65	10	10-40
<b>Pacjenci w podeszłym wieku</b>	od 65 lat	10	10-30

Jeśli konieczne są dawki większe niż dawka początkowa, dawkę należy zwiększać stopniowo do czasu, aż neurogenna nadreaktywność wypieracza będzie wystarczająco kontrolowana, by umożliwić dokładne

monitorowanie zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania. Wymagane dzienne dawki podtrzymujące można podzielić na kilka podań. Zakładając sześć okresowych cewnikowań pęcherza (CIC) dziennie, zaleca się następujący schemat dawkowania.

**Tabela 9. Zalecany schemat dawkowania dla dawek początkowych 2 mg (dzieci w wieku 6 - 12 lat)**

Dawka dobowa [mg]	Dawka na podanie [mg]					
	CIC 1	CIC 2	CIC 3	CIC 4	CIC 5	CIC 6
2	2	-	-	-	-	-
5	5	-	-	-	-	-
10	5	-	5	-	-	-
15	5	-	5	-	5	-
20	10	-	10	-	-	-
30	10	-	10	-	10	-

**Tabela 10. Zalecany schemat dawkowania dla dawek początkowych 10 mg (młodzież w wieku od 12 lat, dorośli i pacjenci w podeszłym wieku)**

Dawka dobowa [mg]	Dawka na podanie [mg]					
	CIC 1	CIC 2	CIC 3	CIC 4	CIC 5	CIC 6
10	5	-	5	-	-	-
20	10	-	10	-	-	-
30	10	-	10	-	10	-
40	10	10	10	-	10	-

#### Sposób podawania

Podanie do pęcherza moczowego.

W celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego leczenia pacjenci muszą być zaznajomieni z zabiegiem okresowego cewnikowania pęcherza (CIC). Pacjent i (lub) członek rodziny, opiekun powinni odbyć szkolenie w zakresie zakładania CIC i zabiegu podawania produktu leczniczego przeprowadzone przez wyspecjalizowanego pracownika służby zdrowia.

Z chwilą zapewnienia aseptycznych warunków otoczenia do pęcherza zakładany jest sterylny jednorazowy cewnik cewki moczowej. Przed założeniem cewnika należy całkowicie opróżnić pęcherz moczowy.

Ampułkostrzykawkę z podziałką należy wyjąć z blistra i zdjąć zatyczkę ze strzykawki.

Ampułko-strzykawka z kopolimeru cykloolefinowego z gwintem typu luer lock (wraz z łącznikiem typu luer lock – niezłączonym w opakowaniu – do połączenia z systemami cewnikowymi)

Stopniowany zwężony łącznik typu luer-lock należy nakręcić na końcówkę strzykawki. Strzykawka jest połączona z cewnikiem za pomocą stopniowanego zwężonego łącznika typu luer-lock. Poprzez nieprzerwany nacisk na tłok strzykawki do pęcherza zostaje podana wymagana ilość roztworu oksybutyniny.

Ampułko-strzykawka z polipropylenu do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi

Zwężony stożek strzykawki jest bezpośrednio połączony z cewnikiem. Poprzez nieprzerwany nacisk na tłok strzykawki do pęcherza zostaje podana wymagana ilość roztworu oksybutyniny.

Jeśli wymagane jest podanie ilości mniejszej niż 10 ml (zawartość jednej strzykawki), niewykorzystaną resztkę roztworu pozostałą w strzykawce należy zwrócić do apteki w celu późniejszej utylizacji.

Po podaniu produktu leczniczego cewnik zostaje usunięty.

Ampułko-strzykawka z kopolimeru cykloolefinowego z gwintem typu luer lock (wraz z łącznikiem typu luer lock – niezalączonym w opakowaniu – do połączenia z systemami cewnikowymi)	Ampułko-strzykawka z polipropylenu (do bezpośredniego połączenia ze standardowymi systemami cewnikowymi)
Należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego (patrz punkt 6.3), cewnik cewki moczowej i stopniowany zwężony łącznik typu luer-lock (patrz punkt 6.3).	Należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego (patrz punkt 6.3) i cewnik cewki moczowej (patrz punkt 6.3).

Podany roztwór pozostaje w pęcherzu do następnego cewnikowania.

Czas trwania leczenia zależy od objawów, choroby zasadniczej i (lub) celu terapii i jest określany przez lekarza prowadzącego leczenie [1].

### 3.1.5. Szczególne grupy pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku (od 65 lat)

Podobnie jak w przypadku innych leków antycholinergicznym należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów osłabionych i w podeszłym wieku, zwłaszcza jeśli wymagane jest podawanie dawek przekraczających 30 mg na dobę.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby

VESOXX® należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Stosowanie produktu leczniczego VESOXX® należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej wrażliwi na leki przeciwcholinergiczne o działaniu ogólnoustrojowym.

Ze stosowaniem oksybutyniny, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, wiążą się działania przeciwcholinergiczne psychiczne i związane z ośrodkowym układem nerwowym (OUN), takie jak zaburzenia snu (na przykład bezsenność) i zaburzenia funkcji poznawczych. Należy zachować ostrożność podczas podawania oksybutyniny równocześnie z innymi lekami antycholinergicznymi (patrz także punkt 4.5). Jeśli takie działania występują u pacjenta, należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego. Nitraty podjęzykowe mogą nie ulegać rozpuszczeniu pod językiem w związku z suchością w jamie ustnej, zapewniając tym samym jedynie ograniczone działanie lecznicze.

Stosowanie/podawanie oksybutyniny może uzasadniać następujące ostrzeżenia:

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Przeciwcholinergiczne produkty lecznicze mogą zmniejszać perystaltykę przewodu pokarmowego i dlatego powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zaburzeniami ze strony przewodu pokarmowego ze względu na ryzyko zatrzymanie treści żołądkowej. Powinny również być stosowane ostrożnie u pacjentów z przepukliną rozworu przełykowego i (lub) refluksem żołądkowoprzełykowym.

Leki antycholinergiczne należy stosować ostrożnie u pacjentów z neuropatią autonomiczną lub zaburzeniami funkcji poznawczych.

Pacjenci powinni być poinformowani, że wysoka temperatura (gorączka i udar cieplny z powodu zmniejszonej potliwości) może wystąpić, gdy leki przeciwcholinergiczne, takie jak oksybutynina, są stosowane, gdy jest gorąco.

Oksybutynina może nasilać objawy nadczynności tarczycy, choroby niedokrwiennej serca, zastoinowej niewydolności serca, zaburzeń rytmu serca, tachykardii, nadciśnienia i przerostu gruczołu krokowego.

Oksybutynina może prowadzić do zahamowania wydzielania śliny, co może prowadzić do próchnicy, parodontozy lub kandydozy jamy ustnej. [1].

#### Dzieci i młodzież

U dzieci produkt leczniczy VESOXX® należy stosować ostrożnie, ponieważ dzieci mogą być bardziej wrażliwe na jego działanie, szczególnie w zakresie ośrodkowego układu nerwowego i psychiatrycznych działań niepożądanych.

U dzieci długotrwale leczonych oksybutyniną dopęcherzowo obserwowano zwiększoną częstość występowania bezobjawowego bakteriomoczu i zakażeń dolnych dróg moczowych. W przypadku wystąpienia zakażeń dróg moczowych podczas leczenia oksybutyniną należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne [1].

#### **3.1.6. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Leki antycholinergiczne mogą potencjalnie zmieniać wchłanianie niektórych równocześnie podawanych produktów leczniczych ze względu na działanie antycholinergiczne na perystaltykę żołądka i jelit.

Antycholinergiczne produkty lecznicze należy stosować przy zachowaniu ostrożności u pacjentów, którzy jednocześnie stosują leki mogące spowodować lub zaostrzyć zapalenie przełyku (takie, jak bisfosfoniany).

Ze względu na suchość w ustach azotany podawane podjęzykowo mogą rozpuszczać się w mniejszym stopniu, co może prowadzić do osłabienia terapeutycznego działania azotanów. Pacjentów leczonych azotanami podjęzykowymi należy zatem poinstruować, aby przed ich zastosowaniem zwilżyli błonę śluzową jamy ustnej.

Oksybutynina jest metabolizowana przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P 450. Po podaniu oksybutyniny do pęcherza moczowego ten metabolizm pierwszego przejścia zostaje zasadniczo pominięty. Nie można jednak wykluczyć interakcji z produktami leczniczymi, które hamują izoenzym CYP 3A4 cytochromu P 450. Należy o tym pamiętać, stosując jednocześnie z oksybutyniną leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (np. ketokonazol) lub antybiotyki makrolidowe (np. erytromycynę).

Antycholinergiczne działanie oksybutyniny jest zwiększone przez jednoczesne stosowanie innych leków antycholinergicznych lub produktów leczniczych o działaniu antycholinergicznym, takich jak amantadyna i inne stosowane w chorobie Parkinsona leki antycholinergiczne (np. biperidon, lewodopa), leki przeciwhistaminowe, leki przeciwpsychotyczne (np. fenotiazyny, butyrofenon, klozapina), chinidyna, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, atropina i pokrewne związki, takie jak atropinowe środki przeciwskurczowe, dypirydamol.

Oksybutynina może antagonizować leczenie prokinetyczne [1].

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami cholinesterazy może powodować zmniejszenie skuteczności inhibitora cholinesterazy.

Pacjentów należy poinformować, że alkohol może nasilać sennność powodowaną przez leki przeciwcholinergiczne, takie jak oksybutyniną [1].

#### **3.1.7. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest danych na temat stosowania oksybutyniny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały niewielki szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produktu leczniczego VESOXX® nie należy stosować w okresie ciąży, chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga podawania tego produktu.

##### Karmienie piersią

Dostępne informacje wskazują, że oksybutynina przenika do mleka samic szczura, jednak nie wiadomo, czy przenika do mleka ludzkiego. Stosowanie oksybutyniny podczas karmienia piersią nie jest zalecane.

## Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu stosowania oksybutyniny na płodność mężczyzn i kobiet [1].

### **3.1.8. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjentów należy ostrzec, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn, ponieważ produkt leczniczy VESOXX® może powodować senność lub zaburzenia akomodacji [1].

### **3.1.9. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit (np. ciężka postać wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i toksyczne rozdęcie okrężnicy)
- Miastenia gravis
- Jaskra z wąskim kątem przesączania i pacjenci z grupy ryzyka tej choroby
- Pacjenci z niedrożnością dróg moczowych, u których może wystąpić zatrzymanie moczu
- Częste oddawanie moczu w nocy spowodowane chorobą serca lub nerek
- Równocześnie stosowana tlenoterapia [1].

### **3.1.10. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego VESOXX®/VESOLOX®**

Przeprowadzono przegląd zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego VESOXX® do hamowania aktywności wypiercza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznym i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Przeszukano i przeanalizowano dane następujących organizacji oraz agencji:

- Zorginstituut Nederland, Holandia;
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*), Nowa Zelandia;
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*), Szwecja;
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) Niemcy;
- G-BA (*Der Gemeinsame Bundesausschuss*), Niemcy;
- HAS (*Haute Autorité de Santé*), Francja ;
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*), Walia;
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*), Szkocja;
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), Wielka Brytania;
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), Kanada;
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), Australia;
- NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*), Irlandia.

Wyszukiwano następujących fraz: VESOXX, VESOLOX, *intravesical oxybutynin*

Ostatnie przeszukiwanie stron przeprowadzono w dniu 26.04.2023 r.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację (Holandia) dotyczącą umieszczenia produktu leczniczego VESOLOX® na liście leków refundowanych w ramach listy B (produkty lecznicze nie posiadające zamiennika). Proces wydawania rekomendacji przez NICE (Wielka Brytania) jest w toku.

Szczegółowe wyniki przeglądu przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Rekomendacje zagraniczne dotyczące refundacji produktu leczniczego VESOXX®/VESOLOX®

Kraj, nazwa organizacji	Rok	Interwencja	Wskazanie	Rekomendacja	Komentarz, uzasadnienie rekomendacji
Zorginstituut Holandia [565]	Styczeń 2021	VESOLOX®	Leczenie neurogennej nadreaktywności wywieracza wśród dzieci w wieku od 6 lat z uszkodzeniem lub	POZYTYWNA	Lista 1B (produkty nieposiadające zamiennika) Refundacja apteczna, brak limitu
NICE, Wielka Brytania [57]	Lipiec 2022	VESOXX®	rozszczepieniem kręgosłupa (spina bifida)	W TOKU	-

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Ostatecznego wyboru komparatora dokonano w oparciu o wyniki konsultacji eksperckich w ramach, których określano również jakie terapie zastąpi VESOXX.

#### Dzieci od 6 do 18 roku życia


#### 4.1.1. Toksyna botulinowa typu A

Obecnie w Polsce zarejestrowane są następujące produkty lecznicze zawierające toksynę botulinową typu A:

- Toksyna botulinowa typu A: Alluzience®, Azzalure®, Bocoutre®, Botox®, Dysport®, Letybo®, NeuroBlock®, Nuceiva®, Xeomin® oraz Vistabel® [78].

Tabela 12. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową typu A [78]

Nazwa (typ procedury rejestracyjnej)	Wskazanie do stosowania
<i>Alluzience (DCP) [79]</i>	przejściowa poprawa wyglądu umiarkowanych lub silnych zmarszczek gładziny czoła (zmarszczki pionowe między brwiami) widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi u pacjentów dorosłych w wieku poniżej 65 lat, w przypadku, gdy ich nasilenie wywiera istotny wpływ na psychikę pacjenta.
<i>Azzalure (DCP) [80]</i>	tymczasowa poprawa wyglądu umiarkowanych lub silnych zmarszczek gładziny czoła (pionowe zmarszczki pomiędzy brwiami) widocznych podczas maksymalnego marszczenia brwi i/lub zmarszczek w okolicy bocznego kąta oka (typu kurze łapki) widocznych podczas pełnego uśmiechu u pacjentów dorosłych w wieku poniżej 65 lat, w przypadku, gdy nasilenie tych zmarszczek ma istotny wpływ na psychikę pacjenta.
<i>Bocoutre (MRP/DCP) [81]</i>	osiągnięcie przejściowej poprawy wyglądu zmarszczek górnej części twarzy u dorosłych poniżej 65. roku życia, gdy ich nasilenie ma istotny psychologiczny wpływ na pacjenta tj; <ul style="list-style-type: none"> <li>• od umiarkowanych do poważnych zmarszczek pionowych między brwiami, widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła (zmarszczki gładziny czoła);</li> <li>• od umiarkowanych do poważnych bocznych zmarszczek okołoooczodołowych, widocznych przy pełnym uśmiechu („kurzych łapek”), oraz/lub;</li> <li>• od umiarkowanych do ciężkich poziomych zmarszczek na czole widocznych przy maksymalnym zmarszczeniu czoła.</li> </ul>
<i>Botox® (NAR) [82]</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych jako uzupełnienie terapii rehabilitacyjnej;</li> <li>• Ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze;</li> <li>• Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze;</li> <li>• Kurczu powiek (blefarospazm), połowicznego kurczu twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;</li> </ul>

Nazwa (typ procedury rejestracyjnej)	Wskazanie do stosowania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopatycznego kręczu karku (dystonia szyjna);</li> <li>• Profilaktyki bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej). Zaburzenia czynności pęcherza moczowego;</li> <li>• Idiopatycznej nadreaktywności pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne</li> <li>• <b>Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym;</b></li> <li>• Zaburzeń skóry i jej przydatków (w tym uporczywej, ciężkiej, pierwotnej nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe; Przejściowej poprawie wyglądu następujących zmarszczek: - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła) i (lub), - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub), - zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi, u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta)</li> </ul>
<b>Dysport® (NAR) [83, 81]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn dolnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych,</li> <li>• leczenie objawowe spastyczności ogniskowej kończyn górnych u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym w wieku 2 lat lub starszych,</li> <li>• <b>leczenie nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane,</b></li> <li>• kurczowy kręcz szyi u dorosłych,</li> <li>• kurcz powiek u dorosłych,</li> <li>• połowiczny kurcz twarzy u dorosłych,</li> <li>• spastyczność ogniskowa kończyn u dorosłych: - spastyczność ogniskowa kończyn górnych - spastyczność ogniskowa kończyn dolnych,</li> <li>• nadmierna potliwość pach</li> </ul>
<b>Letybo (DCP) [84]</b>	Uzyskanie tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowanych lub głębokich pionowych zmarszczek pomiędzy brwiami u osób dorosłych poniżej 75 roku życia, widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi (zmarszczki gładziny czoła), w przypadku, gdy nasilenie zmarszczek na twarzy wywiera istotny wpływ na psychikę pacjenta
<b>NeuroBlock (CEN) [85]</b>	Leczenie dystonii szyjnej (kręzca karku) u dorosłych
<b>Nuceiva (CEN) [86]</b>	uzyskanie tymczasowej poprawy wyglądu umiarkowane głębokich do głębokich pionowych zmarszczek między brwiami widocznych podczas maksymalnego zmarszczenia brwi (zmarszczki gładziny czołowej) w przypadku, gdy głębokość wspomnianych wyżej zmarszczek ma istotny psychologiczny wpływ u osób dorosłych w wieku poniżej 65 lat
<b>Xeomin (DCP/MRP) [88]</b>	<p>Dorośli leczenie objawowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kurczu powiek i połowiczego kurczu twarzy,</li> <li>• dystonii szyjnej z przewagą komponenty rotacyjnej (kurczowy kręcz szyi),</li> <li>• spastyczności kończyny górnej,</li> <li>• przewlekłego ślinotoku z powodu zaburzeń neurologicznych</li> </ul> <p>Dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, o masie ciała <math>\geq 12</math> kg do objawowego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekłego ślinotoku z powodu zaburzeń neurologicznych i (lub) neurorozwojowych.</li> </ul>



Nazwa (typ procedury rejestracyjnej)	Wskazanie do stosowania
Vistabel (MRP) [87]	<p>Przejsiowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła);</li> <li>zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”);</li> <li>zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi w przypadku, gdy nasilenie zmarszczek ma istotny wpływ psychologiczny na dorosłych pacjentów.</li> </ul>

NAR: procedura narodowa; MRP: procedura wzajemnego uznawania, DCP: procedura zdecentralizowana, CEN: procedura centralna

Spośród wszystkich zarejestrowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową typu A, jedynie produkt leczniczy Botox® oraz Dysport® posiada wskazanie rejestracyjne do stosowania w leczeniu **neurogennej nadreaktywności wypieracza (NDO)**. Produkt leczniczy Botox® jest stosowany jest w nietrzymaniu moczu u dorosłych pacjentów z neurogenną nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym (ang. *multiple sclerosis*, MS). Produkt leczniczy Dysport® stosowany jest w leczeniu nietrzymania moczu u osób dorosłych z neurogenną nadreaktywnością wypieracza spowodowaną uszkodzeniem rdzenia kręgowego (urazowym lub nieurazowym) lub stwardnieniem rozsianym, u których regularnie wykonywane jest czyste cewnikowanie przerywane.

Wskazania refundacyjne dla Botox® oraz Dysport® ograniczone są do stosowania jedynie u dorosłych. **Dla populacji dzieci w wieku od 6 do 18 roku życia z uszkodzeniem rdzenia kręgowego (kręgosłupa) oraz całej populacji pacjentów ze spina bifida toksyna botulinowa typu A stosowana jest poza wskazaniem rejestracyjnym (off-label).**

Aktualnie leczenie toksyną botulinową typu A (Botox®) finansowane jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego: Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31) [89], a populacja kwalifikowana do programu obejmuje **jedynie chorych określonych w ramach wnioskowanego wskazania dla produktu leczniczego Botox® tj. dorosłych chorych z nietrzymaniem moczu u pacjentów dorosłych z neurogenną nadreaktywnością mięśnia wypieracza, po stabilnych urazach rdzenia kręgowego lub ze stwardnieniem rozsianym**. Zatem, żaden ww produktu leczniczych zawierających toksynę botulinową typu A nie widnieje na liście produktów leczniczych objętych finansowaniem dzieci z nadreaktywnością wypieracza o podłożu neurogennym.

Tabela 13. Charakterystyka wybranego komparatora na przykładzie produktu leczniczego Botox® [82]

Nazwa handlowa	Botox®
Nazwa substancji czynnej	Toksyna botulinowa typu A, 100/200 jednostek Allergan
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, Biały proszek
Mechanizm działania	Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholino w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholino z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów
Wskazanie do stosowania	Zaburzenia neurologiczne: BOTOX jest wskazany do objawowego leczenia: • Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych jako uzupełnienie terapii rehabilitacyjnej. • Ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze. • Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze • Kurczu powiek (blefarospazm), połowiczego kurczu twarzy i związane z nim ogniskowe

	<p>dystonie. • Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna). • Profilaktyki bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej). Zaburzenia czynności pęcherza moczowego: • Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne</p>
<b>Zalecane dawkowanie (neurogenna nadreaktywność pęcherza moczowego)</b>	Zalecana dawka to 200 jednostek produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego po 1ml (6.7 jednostek) w 30 miejsc w obrębie mięśnia wypieracza.
<b>Sposób podawania</b>	<p>Procedury przediniekcyjne: Może zostać użyty cystoskop elastyczny lub sztywny. Przed rozpoczęciem wstrzykiwania igłę iniekcyjną należy wypełnić ok. 1 ml produktu leczniczego (w zależności od długości igły), aby usunąć jakiegokolwiek powietrze. W zależności od lokalnej praktyki przed procedurą wstrzyknięcia można zastosować dopęcherzowe wkroplenie rozcieńczonych środków znieczulających (z sedacją lub bez). W przypadku miejscowego wkrapiania środków znieczulających, przed kolejnymi etapami procedury pęcherz należy odsączyć i wypłukać jałowym roztworem soli fizjologicznej. Produkt leczniczy BOTOX po rekonstytucji (200 jednostek w 30 ml) wstrzykiwać do mięśnia wypieracza przez cystoskop elastyczny lub sztywny, omijając trójkąt i dno pęcherza. Do pęcherza należy wkroplić wystarczająco dużo roztworu soli fizjologicznej, by osiągnąć odpowiednią wizualizację wstrzykiwania, ale należy unikać nadmiernego rozdęcia.</p> <p>Igłę należy wprowadzać do mięśnia wypieracza na głębokość ok. 2 mm. Wstrzykiwać po 1 ml w 30 miejsc (całkowita objętość: 30 ml), zachowując odstęp ok. 1 cm (patrz schemat powyżej). Aby pełna dawka została podana, w ostatnim wstrzyknięciu należy podać ok. 1 ml sterylnego roztworu soli fizjologicznej. Po wykonaniu wstrzyknięć nie należy odsączyć roztworu soli użytego w celu zwizualizowania ściany pęcherza, aby pacjent mógł zademonstrować zdolność do oddawania moczu przed opuszczeniem kliniki. Pacjenta należy obserwować przez co najmniej 30 minut po zakończeniu wstrzykiwań i do wystąpienia spontanicznego oddania moczu.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Ogółem: u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny <i>Clostridium botulinum</i> typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie.</p> <p>W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego: u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych w momencie leczenia; u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu; u pacjentów, którzy nie chcą i (lub) nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne.</p>
<b>Działania niepożądane (neurogenna nadreaktywność pęcherza moczowego)</b>	<p>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Bardzo często: zakażenia dróg moczowych, bakteriomocz Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo często; zatrzymanie moczu, Często: dysuria, krwiomocz, uchyłek pęcherza</p> <p>Badania diagnostyczne: Bardzo często: zaleganie moczu Zaburzenia psychiczne: Często: bezsenność Zaburzenia żołądka i jelit: Często: zaparcia Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: osłabienie mięśni, skurcz mięśni Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Często: zmęczenie, zaburzenia chodu; Uraz, zatrucia i powikłania po zabiegach: Często: dysrefleksja autonomiczna, przerwanie się</p>
<b>Kod ATC</b>	M03AX01
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road Westport, County Mayo,

	Irlandia
Numer i data pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (pierwsza/przedłużenie)	19591 12.01.2012r/ 01.02.2018r.
Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu CHPL	24/01/2022 r.
Status refundacyjny	Finansowany w ramach Programu Lekowego „Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza (ICD-10 N31)” załącznik B.73 [89]

#### 4.1.2. Leczenie chirurgiczne (augmentacja pęcherza moczowego)

Celem leczenia chirurgicznego jest utworzenie pęcherza o dużej pojemności i niskim ciśnieniu [92]. W praktyce klinicznej w Polsce w celu powieszenia pęcherza stosuje się dwie metody: **autoaugmentację** (detrusotomię) oraz argumentację fragmentem jelita cienkiego.

**Autoaugmentacja** jest metodą pozwalającą na powiększenie objętości pęcherza oraz obniżenie nieprawidłowo wysokiego ciśnienia śródpecherzowego bez użycia wstawek dzięki czemu nie powstają wszystkie poważne powikłania związane z resekcją i przemieszczeniem jelita do układu moczowego. Procedura ta polega ona na wytworzeniu dużego pseudouchyłka z nieuszkodzonej błony śluzowej pęcherza po rozległym oddzieleniu od niej mięśnia wypieracza. Zabieg rozpoczyna się od wypełnienia pęcherza solą fizjologiczną, nacięciu mięśnia wypieracza od wysokości około 2 cm nad szyją, prowadząc cięcie w linii środkowej przez ścianę przednią, szczyt oraz ścianę tylną kończąc powyżej 2-3 cm od trójkąta pęcherza. Wypieracz obustronnie odpreparowuje się, starając się nie uszkodzić błony śluzowej, obnażając 2/3 wysokości trzonu pęcherza i otrzymując duży pseudouchyłek. W przypadku incydentalnego uszkodzenia błony śluzowej w czasie preparowania zeszywa się ją 6/0 vicrylem. Odpreparowane płaty mięśnia wypieracza wywija się na zewnątrz przymocowując go kilkoma szwami do ściany pęcherza. Następnie obustronnie wykonuje się manewr *psaos hitch* w celu uniknięcia zbliżenia rozdzielonego mięśnia wypieracza w linii środkowej podczas pooperacyjnego drenowania pęcherza [91]. Metoda ta jest skuteczna w obniżaniu ciśnienia śródpecherzowego, natomiast nie daje gwarancji przy dużym powiększeniu objętości pęcherza i z tego powodu należy ją rozważać wyłącznie u pacjentów, posiadających odpowiednią zapewniającą powodzenie pojemność pęcherza powyżej 200 ml. Długoletnie obserwacje wskazują, że przy prawidłowej czynności nerek pęcherze po autoaugmentacji nie zmniejszają swojej objętości, a ciśnienie śródpecherzowe nie ulega zwiększeniu. Natomiast u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek uzyskane zwiększenie objętości pęcherza jest przejściowe i ulega zmniejszeniu wraz z utratą produkcji moczu. Przewagą autoaugmentacji jest możliwość uniknięcia wszystkich powikłań związanych z obecnością wstawki jelitowej w układzie moczowym oraz możliwość zastosowania innych metod augmentacji pęcherza w przypadku jej nieskuteczności [91].

Kolejną wymienianą metodą leczenia operacyjnego jest **augmentacja pęcherza wybranym fragmentem jelita** (najczęściej esicą). Z zastosowaniem tej metody wiąże się ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych po wykorzystaniu jelita cienkiego i grubego. Rodzaj zaburzeń metabolicznych w dużej mierze zależy od rodzaju jelita zastosowanego do powiększenia pęcherza moczowego. W przypadku proksymalnego odcinka jelita cienkiego (jelito czcze) obserwuje się hyponatremię, hypochloremię, hiperkalemię, azotemię i kwasicę metaboliczną. W przypadku jelita biodrowego (dystalnej części jelita cienkiego) oraz jelita grubego dominującym zaburzeniem metabolicznym jest kwasica hyperchloremiczna. Częstość tych zjawisk po leczeniu operacyjnym waha się od 25% do 68% [92].

Zastosowanie leczenia chirurgicznego u pacjentów z pęcherzem neurogennym obarczone jest ryzykiem powikłań, których ryzyko wzrasta wraz z wydłużaniem się czasu po zabiegu. Zatem populacja pediatryczna narażona jest szczególnie na ryzyko powikłań i reoperacji. Najnowsze wytyczne EAU wskazują, iż odsetek reaugmentacji w stosunkowo krótkim czasie może wynosić nawet 13%. Wyróżniamy powikłania chirurgiczne oraz w przypadku augmentacji pęcherza jelitem również metaboliczne. Wytyczne EAU wskazują iż 10 letnie skumulowane ryzyko komplikacji w postaci rozerwania pęcherza moczowego może wynosić 6,4%, niedrożności jelita cienkiego - 10,3%,

wystąpienia kamieni nerkowych - 36% oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek, które zareportowano u około jednej trzeciej chorych [73].

W przypadku powikłań metabolicznych rodzaj zaburzeń w dużej mierze zależy od rodzaju jelita zastosowanego do powiększenia pęcherza moczowego. W przypadku proksymalnego odcinka jelita cienkiego (jelito czcze) obserwuje się hyponatremię, hypochloremię, hyperkalemie, azotemię i kwasicę metaboliczną [92].

Ponadto cystoplastyka augmentacyjna wiąże się również z wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworu złośliwego. Dokładny mechanizm kancerogenezy jest nieznany i może być trudny do zidentyfikowania ze względu na długi okres utajenia między ekspozycją a wystąpieniem nowotworu złośliwego. Niedawno opublikowany przegląd systematyczny oceniający ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego po zabiegu augmentacji pęcherza na podstawie danych z 57 artykułów wykazał, że szacowana częstość występowania jakiegokolwiek nowotworu wynosiła od 0 do 272,3 na 100 000 pacjentów/rok. Najczęstszym typem histologicznym był gruczolakorak (51,6%). Zmiany złośliwe występowały głównie w zespoleniu jelitowo- moczowym (50%). Średni okres utajenia wynosił 19 lat, a większość zmian złośliwych rozpoznano po ponad 10 latach od zabiegu (90%) [52].

W oparciu o przeprowadzone konsultacje [4] w niniejszej analizie przyjęto, że rozważane leczenie prowadzone jest w ramach hospitalizacji rozliczanej w grupie JGP L22 *Duże otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym, w tym plastyka*. Wyceny punktowej powyższego świadczenia dokonano w oparciu o Katalog grup stanowiący Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r [90].

## 5. EFEKTY ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [2], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie wytycznych dla projektowania badań klinicznych w leczeniu nietrzymania moczu EMA oraz europejskich zaleceń postępowania terapeutycznego w leczeniu chorób urologicznych o podłożu neurologicznym (EMA) [93] (EAU) [73].

W terapii zaburzeń pracy układu moczowego o podłożu neurologicznym w tym również nadreaktywności wypieracza celem leczenia jest:

- Ochrona górnych partii układu moczowego (w tym nerek);
- Utrzymanie kontynencji;
- Poprawa jakości życia poprzez wprowadzone leczenie [38].

Wytyczne wskazują, iż właściwymi punktami końcowymi są wszelkiego rodzaju punkty końcowe odnoszące się do braku wystąpienia powikłań odległych w tym uszkodzenia nerek, konieczności transplantacji nerek itp.. Jednakże mając na uwadze relatywnie długi czas do ich wystąpienia w praktyce w projektowaniu badań klinicznych dopuszcza się wykorzystywanie zastępczych punktów końcowych koncentrujących się głównie wokół oceny wybranych paramentów badania urodynamicznego. W celu oceny skuteczności leczenia neurogennej nadreaktywności wypieracza wytyczne rekomendują, iż obiektywnym zastępczym punktem końcowym jest pomiar maksymalnej objętości pęcherza oraz ciśnienia w pęcherzu moczowym. Powiększenie objętości pęcherza moczowego pozwala na utrzymanie tzw. suchości socjalnej czyli braku niekontrolowanego wycieku moczu pomiędzy cewnikowaniami albo samoistnym oddawaniem moczu, podczas gdy utrzymanie niskiego ciśnienia pozwala na ochronę górnych partii dróg moczowych i nerek. Na podstawie licznych obserwacji klinicznych przyjmuje się że wartość ciśnienia w pęcherzu moczowym przekraczająca wartość 40 mgH2O uznawana jest za wymagającą korekty gdyż w świetle zebranych danych niesie za sobą duże ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek.

Ponadto jak podkreślają wytyczne *European Association of Urology*, biorąc pod uwagę, istotne pogorszenie jakości życia u chorych z NDO, zarówno wyjściowa ocena jakości życia jak również określenie oczekiwanej jakości życia powinny stanowić nieodłączny element postępowania z pacjentem jak również stanowić kluczowy element oceny skuteczności każdego leczenia. Brak jest obecnie jednej zalecanej przez wytyczne EUA skali do oceny jakości życia, zaleca się używanie zwalidowanego kwestionariusza do oceny jakości życia (np. *incontineny QoL* lub *QOL-BM* dla pacjentów dorosłych, u których NDO powstało na skutek pourazowego uszkodzenia rdzenia kręgowego) [73].

Mając na uwadze zarówno powyższe poszukiwane w badaniach punktami końcowymi będą:

- 1) Zmiana wartości wybranych parametrów badania urodynamicznego (cystometrii):

- a. Maksymalna pojemność cystometryczna pęcherza;
  - b. Maksymalne ciśnienie wypieracza;
  - c. Podatność pęcherza, tj zależności pomiędzy przyrostem objętości wypełnienia pęcherza a ciśnieniem w jego świetle;
- 2) Odsetek pacjentów doświadczających odpływów pęcherzowo-moczowodowych (VUR);  
Jakość życia mierzona przy użyciu rekomendowanego do oceny przez EUA kwestionariusza iQOL.
- 3) Parametry związane z poprawą kontynencji:
- a. Liczba cewnikowań/dzień;
  - b. Utrzymanie tzw: suchości socjalnej;
  - c. Ilość wydalanego jednorazowo moczu;
  - d. Odsetek chorych, u których pomiędzy cewnikowaniami dochodzi do mimowolnej mikcji;
- 4) Bezpieczeństwo, w tym działania niepożądane charakterystycznie dla leków antycholinergiczych.

## 6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej ocenianej technologii. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej).

Ponadto, do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego VESOXX®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego, np. raporty z oceny przedrejestracyjnej.

## 7. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO – SCHEMAT PICO(S)

Kryteria selekcji badań, zdefiniowane według schematu PICO(S) na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o refundację produktu leczniczego VESOXX®, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S)

Kryteria włączenia	
<b>Populacja (wskazanie)</b>	Dzieci w wieku od 6 do 18 lat z neurogenną nadreaktywnością wypieracza wynikającą z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa ( <i>spina bifida</i> ), które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.
<b>Interwencja</b>	VESOXX® - chlorowodorek oksybutyniny w formie roztworu podawany dopęcherzowo w stężeniu 0,1% w monoterapii.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyna botulinowa typu A, podawana do mięśnia wypieracza – w dawce do 12 IU/kg masy ciała (max. dawka 360 U)</li> <li>• Leczenie chirurgiczne polegające na powiększeniu pojemności pęcherza (augmentacja fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja)</li> </ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność kliniczna*:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Poprawa w zakresie wybranych parametrów badania urodynamicznego;</li> <li>○ Odsetek chorych u których ciśnienie wypieracza wynosiło poniżej 40 cm H<sub>2</sub>O</li> <li>○ Poprawa w zakresie nietrzymania moczu;</li> <li>○ Refluks pęcherzowo-moczowodowy;</li> </ul> </li> <li>• Jakość życia,</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Randomizowane badania kliniczne;</li> <li>• Prospektywne badania kliniczne;</li> </ul>

\* co najmniej jeden punkt końcowy z zakresu skuteczności



## 8. ZAKRES ANALIZ

### 8.1. Analiza kliniczna

Celem analizy klinicznej będzie ocena i porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) stosowanego celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych z wynikami uzyskanymi dla dwóch komparatorów tj. 1) iniekcji toksyną botulinową typu A oraz 2) leczenia chirurgicznego obejmującego zabiegi polegające na powiększeniu pęcherza (augmentacja fragmentem jelita cienkiego, autoaugmentacja).

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

### 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego VESOXX® (roztwór do pęcherza moczowego zawierający chlorowodorek oksybutyniny, 1mg/ml) stosowanego w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*), u dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego VESOXX® względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (toksyna botulinowa typu A, zabiegi chirurgiczne polegające na powiększeniu pęcherza) wybranego zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LYG). W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. W analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

### 8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego VESOXX® (roztwór do pęcherza moczowego zawierający chlorowoderek oksybutyniny, 1mg/ml) stosowanego w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

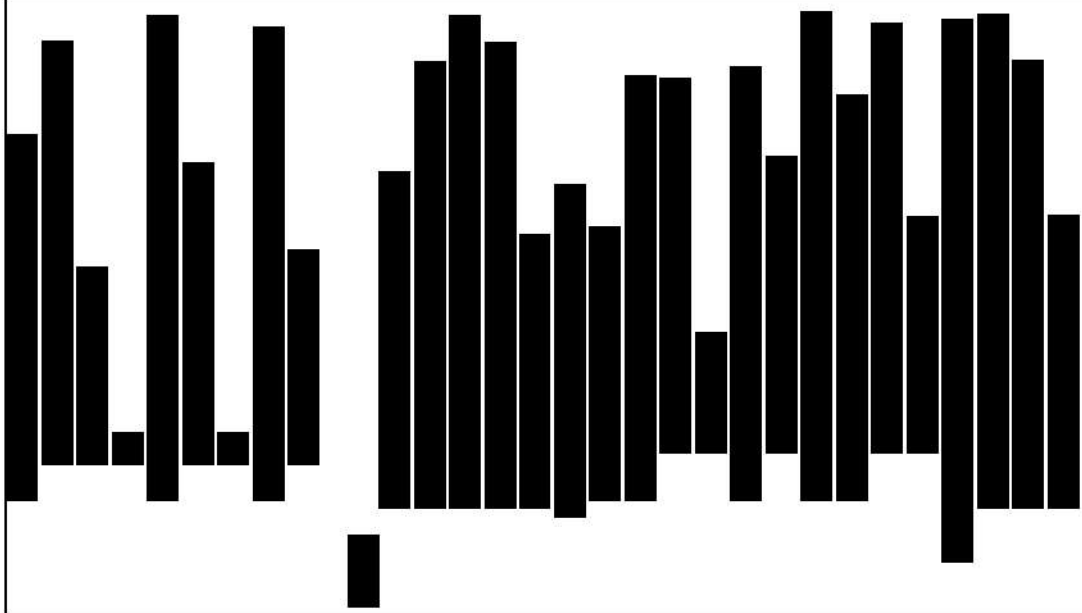

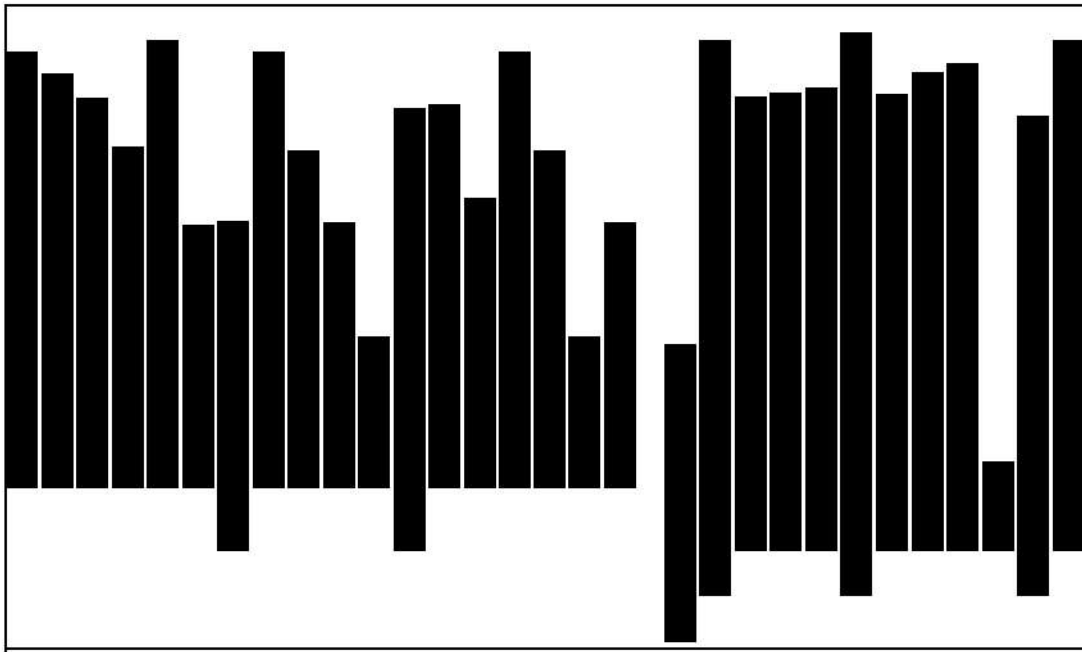
W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu VESOXX® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Zgodnie z zaleceniami analiza przeprowadzona zostanie z uwzględnieniem przedziału czasu wystarczającego do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) lub obejmującego co najmniej pierwsze 2 lata (tj. 24 miesiące) od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje obecną sytuację, tj. w którym produkt leczniczy VESOXX® nie podlega refundacji we wnioskowanym wskazaniu. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której produkt leczniczy VESOXX® będzie finansowany ze środków publicznych i stosowany w celu hamowania neurogennej nadreaktywności wypieracza wynikającej z uszkodzenia lub rozszczepienia kręgosłupa (*spina bifida*) dzieci w wieku od 6 do 18 lat, które kontrolują opróżnianie pęcherza za pomocą okresowego cewnikowania pęcherza, w przypadku braku skutecznej kontroli za pomocą doustnych leków antycholinergicznymi i (lub) wskutek występowania nietolerowalnych działań niepożądanych.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu VESOXX® w przedstawionym wskazaniu.



		
--	---	--

<p>[Redacted text]</p>		<p>[Redacted text]</p>
------------------------	--	------------------------

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wywieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszerepieniem kręgosłupa (spina bifida)



<p>A bar chart with 10 vertical bars of varying heights. The bars are black and set against a white background. The heights vary significantly, with some being very tall and others being very short.</p>		
--	--	--

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego VESOXX® (stan na 16.05.2023r)
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
3. Haab F, et al., Chapter 1: The Conditions of Neurogenic Detrusor Overactivity and Overactive Bladder, *Neurourology and Urodynamics* 33:52–55 (2014)
4. [REDACTED]
5. Guerra LA, Moher D, Sampson M, Barrowman N, Pike J, Leonard M. Intravesical oxybutynin for children with poorly compliant neurogenic bladder: a systematic review. *J Urol.* 2008 Sep;180(3):1091-7.
6. Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model. *Nat Rev Urol.* 2015 Dec. 12 (12):695-705.
7. <http://cnz-rehabilitacja.pl/static/download/WYK%C5%81AD-UROLOGIA.pdf>
8. Madersbacher H. The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic concepts. *Paraplegia* 1990;28:217-29.
9. Szymkiewicz Cz., Problemy urologiczne u dzieci z chorobami neurologicznymi - Opieka Paliatywna nad dziećmi Tom XVI/2008:143-146.
10. Skobejko-Włodarska L, Neurogenna dysfunkcja pęcherzowo-cewkowa u dzieci, *Przegląd Urologiczny* 2015/3 (91)
11. Smyczek D, Pastuszka A., Kudśia G i wsp., Wpływ wczesnego wdrożenia leczenia zachowawczego neurogennego pęcherza moczowego u dzieci z przepukliną oponowo-rdzeniową na wybrane aspekty funkcjonowania układu moczowego, *Przegląd Lekarski* 2019/76/5: 277-282.
12. Zajda J. Pacjent z neurogenną dysfunkcją pęcherza Praktyka ambulatoryjna. *Przegląd Urologiczny* 2012;13:1(71).
13. Borkowski 2010 Borkowski A (red.). *Urologia. Podręcznik dla studentów medycyny.* Wydaw. Lek. PZWL, Warszawa 2010.
14. Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w leczeniu nietrzymania moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym, *Analiza Problemu Decyzyjnego, HealthQuest, Warszawa* 2013.
15. Zasady postępowania z noworodkiem i dzieckiem urodzonym z przepukliną oponowo-rdzeniową w Klinice Chirurgii Dziecięcej AMB The principles of treatment of children with myelomeningocele Ewa Matuszczak, Wojciech Dębek, Tomasz Lenkiewicz, Marzanna Oksiuta, Witold Ołański Klinika Chirurgii Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku Kierownik Kliniki: dr hab. Wojciech Dębek.
16. Nosseir M, Hinkel A, Pannek J. Clinical usefulness of urodynamic assessment for maintenance of bladder function in patients with spinal cord injury. *Neurourology and Urodynamics.* 2007;26(2):228-33.
17. Taweel WA, Seyam R. Neurogenic bladder in spinal cord injury patients. *Res Rep Urol.* 2015 Jun 10;7:85-99.
18. *Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales, 2017.*
19. Dahlberg A, Kotila M, Leppänen P, Kautiainen H, Alaranta H. Prevalence of spinal cord injury in Helsinki. *Spinal Cord.* 2005 Jan;43(1):47-50.
20. Hagen EM, Eide GE, Reiland T, Gilhus NE, Gronning M. A 50-year follow-up of the incidence of traumatic spinal cord injuries in Western Norway. *Spinal Cord.* 2010 Apr;48(4):313-8.
21. Knútsdóttir S, Thórisdóttir H, Sigvaldason K, Jónsson H Jr, Björnsson A, Ingvarsson P. Epidemiology of traumatic spinal cord injuries in Iceland from 1975 to 2009. *Spinal Cord.* 2012 Feb;50(2):123-6.
22. Kriz J, Kulakovska M, Davidova H, Silova M, Kobesova A. Incidence of acute spinal cord injury in the Czech Republic: a prospective epidemiological study 2006-2015. *Spinal Cord.* 2017 Sep;55(9):870-874.

23. Levi R, Hultling C, Nash MS, Seiger A. The Stockholm spinal cord injury study: 1. Medical problems in a regional SCI population. *Paraplegia*. 1995 Jun;33(6):308-15.
24. Augustis M, Abel R, Levi R. Pediatric spinal cord injury in a subset of European countries. *Spinal Cord*. 2006 Feb;44(2):106-12.
25. de Jong TP, Chrzan R, Kljin AJ, Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol*. 2008;23(6):889-896. doi:10.1007/s00467-008-0780-7.
26. Majdan M, Plancikova D, Nemcovska E, Krajcovicova L, Brazinova A, Rusnak M. Mortality due to traumatic spinal cord injuries in Europe: a cross-sectional and pooled analysis of population-wide data from 22 countries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017 Jul 3;25(1):64.
27. Shin M, Kuck JE, Siffel C, et al. Improved survival among children with spina bifida in the United States. *J Pediatr*. 2012;161(6):1132-1137.
28. Lai E C, Kao Yang Y, Kuo H, Ng K, Cheng E. Prevalence of neurogenic detrusor overactivity associated with spinal cord injury in Taiwan, Abstract 358.
29. Kiwerski J. Epidemiologia urazów kręgosłupa, Prewencja i rehabilitacja 2005 3(9).
30. Tederko P, Krasuski M, Pnyushkin P, Selb M, Pawlak K, Skrzypczyk R, Escorpizo R. Need for a comprehensive epidemiologic study of spinal cord injury in Poland: findings from a systematic review. *Spinal Cord*. 2013 Nov;51(11):802-8.
31. Pietraszkiewicz F., Tysiewicz-Dudek M., Epidemiologia urazów kręgosłupa w województwie lubuskim. *Traumatologia Rehabilitacja* 2010: 5(6) vol.12 435-442.
32. Zespół Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Wrodzone wady rozwojowe w Polsce w latach 2005-2006. Dane z Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych. Poznań 2010.
33. Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. Częstość spina bifida na 10 tysięcy urodzeń żywych w Polsce w latach 2008-2019. Dane niepublikowane.
34. Haftek I, Garlicki J, Tomczak M, Brzezińska B, Kowalczyk P. Epidemiologia urazów kręgosłupa i rdzenia kręgowego. Doniesienie wstępne. *Kwart Ortop* 2000, (Suppl) 11-18.
35. Janowska S., Kopatński Z., Gajdosz R. Epidemiologia izolowanych urazów kręgosłupa w materiale Szpitalnego Oddziału Ratunkowego Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, *Journal of Clinical Healthcare* 2/2015.
36. Hamid R, Averbeck MA, Chiang H, Garcia A, Al Mousa RT, Oh SJ, Patel A, Plata M, Del Popolo G. Epidemiology and pathophysiology of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol*. 2018 Oct;36(10):1517-1527.
37. Kemp BJ, Krause JS (1999) Depression and life satisfaction among people ageing with post-polio and spinal cord injury. *Disabil Rehabil* 21(5-6):241-249.
38. Musco S, Padilla-Fernández B, Del Popolo G, Bonifazi M, Blok BFM, Groen J, 't Hoen L, Pannek J, Bonzon J, Kessler TM, Schneider MP, Gross T, Karsenty G, Phé V, Hamid R, Ecclestone H, Castro-Diaz D. Value of urodynamic findings in predicting upper urinary tract damage in neuro-urological patients: A systematic review. *NeuroUrol Urodyn*. 2018 Jun;37(5):1522-1540.
40. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, et al. (2003) The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 61:37-49.
41. Madersbacher, et al., EAU 2004 Guidelines on Assessment, Therapy and Follow-Up of Men with Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Obstruction (BPH Guidelines), *European Urology* 46 (2004) 547-554.
42. Motta GL, Quiróz Y, Llorens E, Bujons A, Rosito TE. The impact of neurogenic bladder bowel dysfunction in the sexuality of female spina bifida patients. *J Pediatr Urol*. 2021 Jun;17(3):288.e1-288.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2021.01.016.
43. McGuire, E. J., Woodside, J. R., Borden, T. A., & Weiss, R. M. (1981). Prognostic Value of Urodynamic Testing in Myelodysplastic Patients. *Journal of Urology*, 126(2).
44. Steinhart, G. F., Goodgold, H. M., & Samuels, L. D. (1988). The Effect of Intravesical Pressure on Glomerular Filtration Rate in Patients with Myelomeningocele. *Journal of Urology*, 140(5 Part 2).



45. Bauer, S. B. (2008). Neurogenic bladder: Etiology and assessment. In Pediatric Nephrology (Vol. 23, Issue 4, pp. 541–551)
46. Austin P F. Symptoms and Side Effects: Delicate Balance in the Management of Patients with Neurogenic Bladder, THE JOURNAL OF UROLOGY<sup>®</sup>, Vol. 190, 1974–1975, December 2013.
47. Kavanagh A, Baverstock R, Campeau L, Carlson K, Cox A, Hicking D, Nadeau G, Stothers L, Welk B. Canadian Urological Association guideline: Diagnosis, management, and surveillance of neurogenic lower urinary tract dysfunction – Full text. Can Urol Assoc J. 2019 Jun;13(6):E157-E176.
48. Seth JH, Haslam C, Panicker JN. Ensuring patient adherence to clean intermittent self-catheterization. Patient Prefer Adherence. 2014 Feb 12;8:191-8.
49. Dmochowski R R, Advances in Drug Delivery: Improved Bioavailability and Drug Effect, Current Urology Reports 2002, 3:439–444
50. H. Mizushima, K. Takanaka, K. Abe, I. Fukazawa & H. Ishizuka (2007) Stereoselective pharmacokinetics of oxybutynin and N-desethyloxybutynin in vitro and in vivo, Xenobiotica, 37:1, 59-73
51. Buyse G, et al., Intravesical Application Of A Stable Oxybutynin Solution Improves Therapeutic Compliance And Acceptance In Children With Neurogenic Bladder Dysfunction THE JOURNAL OF UROLOGY, Vol. 160, 1084-1087, September 1998
52. Biardeau X, Chartier-Kastler E, Roupřet M, Phé V. Risk of malignancy after augmentation cystoplasty: A systematic review. NeuroUrol Urodyn. 2016 Aug;35(6):675-82.
53. Groen J, Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology, EUROPEAN UROLOGY 6 9 (2 01 6 ) 3 2 4 – 3 3
54. [Strona główna | Katedra i Zakład Genetyki Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu \(rejestrowad.pl\)](http://www.euurocat-network.eu)
55. <http://www.euurocat-network.eu>
56. [GVS advice oxybutynin intravesical solution \(Vesolox<sup>®</sup>\) | Advice | Zorginstituut Nederland](#)
57. [Project information | Oxybutynin hydrochloride for managing neurogenic detrusor overactivity in people 6 years and over with spinal cord injury or spina bifida \[ID5089\] | Guidance | NICE](#)
58. Hackler RH. A 25-year prospective mortality study in the spinal cord injured patient: comparison with the long-term living paraplegic. J Urol. 1977 Apr;117(4):486-8
59. Bruschini H, Almeida FG, Srougi M. Upper and lower urinary tract evaluation of 104 patients with myelomeningocele without adequate urological management. World J Urol. 2006 Jun;24(2):224-8.
60. Kiwerski J. Patofizjologia uszkodzeń kręgosłupa i rdzenia kręgowego. Epidemiologia. Schorzenia i urazy kręgosłupa. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001: 206–210
61. Mandra M, Urazy kręgosłupa szynnego u dzieci, Klinika Neurochirurgii Dziecięcej Śląski Uniwersytet Medyczny W Katowicach
62. Borzęcki P, Wójtowicz-Chomicz K., Komar J., Uszkodzenia rdzenia kręgowego – analiza przyczyn i problemy pielęgnacyjne u pacjentów hospitalizowanych w Samodzielnym Publicznym Szpitalu Wojewódzkim im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu, Family Medicine & Primary Care Review 2012, 14, 2: 129–131
63. Korzeniecka-Kozerska A., Kulsza-Bronczyk B., Okurowska-Zawada T et al. Clinical characteristics of patients with neurogenic bladder due to myelomeningocele – Eighteen-year retrospective study; University Children's Hospital, Białystok, Poland, PEDIATRIA POLSKA 2015 90(4): 283-289
64. Bagińska J., Miklaszewska M., Liszewska A., Deluga M., Korzeniecka-Kozerska A., A two-centre study of risk factors involved in renal deterioration in neurogenic bladder in children after myelomeningocele, Pediatr Pol 2019; 94 (3): 175–180
65. Rozensztrauch A, Iwańska M, Bagtaj M. The Quality of Life of Children with Myelomeningocele: A Cross-Sectional Preliminary Study. Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 13;18(20):10756. doi: 10.3390/ijerph182010756.
66. Okurowska Zawada B, Autoreferat Białystok 2014 [https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/Dzianekat-WNOZ/stopnie\\_naukowe\\_i\\_tytylu/habilitacja\\_nowa\\_procedura/okurowska\\_zawada/autoreferat\\_okurowska-zawada\\_wersja\\_polska.pdf](https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/Dzianekat-WNOZ/stopnie_naukowe_i_tytylu/habilitacja_nowa_procedura/okurowska_zawada/autoreferat_okurowska-zawada_wersja_polska.pdf)
67. <https://eu-rd-platform.irc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>

68. Rositczuk-Tondenys J, Zatuski R, Gdesz M, Lisowska A, Spine and Spinal Cord Injuries – Causes and Complications, Adv Clin Exp Med 2012, 21, 4, 477–485
69. Dogan HS, Stein R, 't Hoen LA, Bogaert G, Nijman RJM, Tekgul S, Quaedackers J, Silyay MS, Radmayr C. Are EAU/ESPU pediatric urology guideline recommendations on neurogenic bladder well received by the patients? Results of a survey on awareness in spina bifida patients and caregivers. NeuroUrol Urodyn. 2019 Aug;38(6):1625-1631.  
<http://niepelinosprawni.pl/edge/x/255739> Neurogenna dysfunkcja pęcherza moczowego
70. Chrzan R, Koszutiński W, Cygan A, Skobejko-Włodarska L. Grupa ekspertów powołana przez Prezesa PTUD dr. med. Piotra Gastola. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologii Dziecięcej dotyczące postępowania u dzieci z neurogenną dysfunkcją dolnych dróg moczowych. Pediatria. 1/2021.
71. EAU Guidelines on Neuro Urology 2023, EAU Guidelines.
72. EAU Guidelines on Pediatric Urology 2023, EAU Guidelines.
73. Kutzenberger J, Angermann A, Domurath B, Möhr S, Pretzer J, Soljanik J, Kirschner-Hermanns R. Kurzfassung der S2k-Leitlinie medikamentöse Therapie der neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLU2D) [Short version of the S2k guideline on drug therapy of neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLU2D)]. Urologie. 2023 Jan;62(1):41-52. German. doi: 10.1007/s00120-022-01950-0. Epub 2022 Oct 21.
74. Ginsberg DA, Schneider LK, Watanabe TK. Improving Outcomes in Patients With Refractory Idiopathic and Neurogenic Detrusor Overactivity: Management Strategies. Arch Phys Med Rehabil. 2015 Sep;96(9 Suppl):S341-57.
75. Olesen JD, Kiddoo DA, Metzalle PD. The association between urinary continence and quality of life in paediatric patients with spina bifida and tethered cord. Paediatr Child Health. 2013;18(7):e32–e38.
76. Paquette A, Gou P, Tannenbaum C. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? J Am Geriatr Soc. 2011 Jul;59(7):1332-9.
77. [RPL \(leczniowie.gov.pl\)](http://leczniowie.gov.pl) (stan na 25.04.2023 r)
78. Charakterystyka Produktu Leczniczego Alluzience®
79. Charakterystyka Produktu Leczniczego Azzalure®
80. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bocoutre®
81. Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox®
82. Charakterystyka Produktu Leczniczego Dysport®
83. Charakterystyka Produktu Leczniczego Letybo®
84. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neuroblock®
85. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nucevia®
86. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vistabel®
87. Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeomin®
88. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. LECCZENIE NEUROGENNEJ NADREAKTYWNOŚCI WYPIERACZA (ICD-10 N31). Załącznik B.73
90. Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 58/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysoko specjalistyczne z późn. zmianami.

*Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) w leczeniu neurogennej nadreaktywności wywieracza wśród dzieci w wieku od 6 do 18 lat z uszkodzeniem lub rozszepieniem kręgosłupa (spina bifida)*



91. Skobejko-Włodarska L, Felberg K., Gastoł P, Autoaugmentacja pęcherza (detrusotomia) - nadal skuteczna czy przestarzała metoda leczenia wysokociśnieniowego pęcherza neurogennego?, Urologia Polska, 2006/59/4
92. Apoznański W., Czernik J., Szydełko T Augmentacje pęcherza moczowego u dzieci, Urologia Polska 2004/57/3
93. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guide-line-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-urinary-incontinence\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guide-line-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-urinary-incontinence_en.pdf)

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Typy pęcherza moczowego wg <i>Madersbachera 1990</i> [8].....	8
Tabela 2 Przegląd publikacji dotyczących epidemiologii uszkodzeń rdzenia kręgowego w wybranych krajach EU .....	14
Tabela 3. Wskaźniki zapadalności na rozszczepienie kręgosłupa ( <i>spina bifida</i> ) w wybranych krajach Europy w 2016 roku [55] .....	15
Tabela 4. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w hamowaniu neurogennej nadreaktywności wywieracza o podłożu neurologicznym, powstałej w wyniku uszkodzenia rdzenia kręgowego lub rozszczepienia kręgosłupa ( <i>spina bifida</i> ).....	23
Tabela 5. Liczebność populacji docelowej.....	30
Tabela 6. Liczebność populacji pacjentów, w której produkt leczniczy VESOXX® będzie zastosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej.....	31
Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego VESOXX® (oksybutynina dopęcherzowa) [1].....	32
Tabela 8. Zalecenia dotyczące dawek zostały obliczone na podstawie percentyli masy ciała różnych grup wiekowych .....	33
Tabela 9. Zalecany schemat dawkowania dla dawek początkowych 2 mg (dzieci w wieku 6 - 12 lat) .....	34
Tabela 10. Zalecany schemat dawkowania dla dawek początkowych 10 mg (młodzież w wieku od 12 lat, dorośli i pacjenci w podeszłym wieku).....	34
Tabela 11. Rekomendacje zagraniczne dotyczące refundacji produktu leczniczego VESOXX®/VESOLOX® .....	38
Tabela 12. Zestawienie zarejestrowanych w Polsce produktów leczniczych zawierających toksynę botulinową typu A [78].....	39
Tabela 13. Charakterystyka wybranego komparatora na przykładzie produktu leczniczego Botox® [82] .....	41
Tabela 14. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICO(S) .....	48
Tabela 15. Leczenie dzieci z neurogenną nadreaktywnością wywieracza (ICD-10: N31)_ kształt proponowanego programu lekowego dla VESOXX .....	51

## 12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Liczba dzieci z uszkodzeniem rdzenia kręgowego w wybranych krajach EU [24] (dla Wielkiej Brytanii oraz Portugalii oszacowane wskaźniki uwzględniają dzieci, które zmarły natychmiast w wyniku urazu) .....	14
Rysunek 2. Schemat postępowania klinicznego u dzieci z wadami cewy nerwowej i pęcherzem neurogennym, w wieku od 5-18 lat [73] .....	22