

Vplyv inovatívneho tréningu svalov panvového dna na získané kvalitné roky života (QALY) u žien so stresovou inkontinenciou moču liečených duloxetínom

Ján Švihra¹, Magdaléna Hagovská², Ján Breza jr.³, Jozef Dubravický⁴, Marek Vargovčák⁵

¹Urologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Martin

²Klinika fyziatrie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

³Národný ústav detských chorôb, Klinika pediatickej urológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského Bratislava

⁴Urologická klinika Univerzitná nemocnica Bratislava

⁵Urologická ambulancia, NsP Železničná nemocnica, Košice

Cieľ: Cieľom tejto štúdie bolo zmerať vplyv inovatívneho tréningu svalov panvového dna (iPFMT) na získané roky kvalitného života (QALY) u žien so stresovou močovou inkontinenciou (SUI) liečených duloxetínom.

Materiály a metódy: Táto analýza je súčasťou štúdie DULOXING uskutočnenej medzi februárom 2019 a 2020. Kontrolná skupina dostávala perorálne duloxetín (2x 40 mg denne), experimentálna skupina dostávala perorálne duloxetín (2x 40 mg denne) a iPFMT s lumbopelvicou stabilizáciou. SUI sa analyzovala počas základnej a poslednej periódy podľa dotazníka Medzinárodnej konzultácie o inkontinencii (ICIQ-UI-SF). Získané hodnoty QALY sa vypočítali vynásobením strednej dĺžky života (LE) váhovým faktorom (QALYs = LE * WF).

Výsledky: Štúdia zahŕňala 158 žien, z ktorých bolo 129 žien kompletne analyzovaných (81,6 %). Priemerná dĺžka života pre kontrolnú skupinu bola 26,3 ± 11,8 roka a pre experimentálnu skupinu 29 ± 11,7 roka. Priemerné východiskové skóre ICIQ-UI-SF bolo pri kontrole oproti experimentálnej skupine 15,2 ± 1,7 verus 15,1 ± 1,5 a konečné skóre ICIQ-UI-SF 9,8 ± 4,2 verus 8,3 ± 3,8 (p < 0,05). Priemerný východiskový WF bol v kontrole oproti experimentálnej skupine 0,27 ± 0,08 verus 0,28 ± 0,07 a konečný WF 0,53 ± 0,20 verus 0,60 ± 0,18 (p < 0,05). Pred liečbou bol počet QALY získaných na očakávanú dĺžku života v kontrolnej a experimentálnej skupine 7,53 ± 4,24 verus 8,30 ± 4,01. Počet QALY získaných na očakávanú dĺžku života v kontrolnej a experimentálnej skupine sa po liečbe zvýšil: 15,03 ± 9,63 verus 17,90 ± 9,86 (p < 0,05).

Záver: Kombinovaná liečba duloxetínom s iPFMT štatisticky významne zvýšila počet QALY a znížila mieru močovej inkontinencie u žien so stresovou močovou inkontinenciou.

Kľúčové slová: získané roky kvalitného života, duloxetín, inovatívny tréning svalov panvového dna, stresová inkontinencia moču

Impact of the innovative pelvic floor muscle training on the quality adjusted life years (QALYs) in women with stress urinary incontinence treated by duloxetine

Aims: This study aimed to measure the impact of the innovative pelvic floor muscle training (iPFMT) on the Quality Adjusted Life Years (QALYs) in women with stress urinary incontinence (SUI) treated by duloxetine.

Materials and methods: This analysis is a part of the study DULOXING conducted between February 2019 and 2020. The control group received oral duloxetine treatment (40 mg BID). The experimental group received oral duloxetine treatment (40 mg BID) and iPFMT with lumbopelvic stabilisation. The SUI was analysed during a baseline and a final period according to the International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence - Short Form (ICIQ-UI-SF). The QALYs gained were calculated by multiplying life expectancy (LE) by a weighting factor (QALYs = LE * WF).

Results: The study included 158 women, of whom 129 women were thoroughly analysed (81.6%). The mean life expectancy for the control group was 26.3±11.8 years, and for the experimental group 29.0±11.7 years. The mean baseline ICIQ-UI-SF score was in control vs an experimental group of 15.2±1.7 vs 15.1±1.5 and final ICIQ-UI-SF score of 9.8±4.2 vs 8.3±3.8 (p<0.05). The mean baseline WF was in control vs an experimental group of 0.27±0.08 vs 0.28±0.07 and a final WF of 0.53±0.20 vs 0.60±0.18 (p<0.05). Before the treatment, the number of QALYs gained per life expectancy in control vs experimental group was 7.53±4.24 vs 8.30±4.01. The number of QALYs gained per life expectancy in control vs experimental group had increased following treatment: 15.03±9.63 vs 17.90±9.86 (p<0.05).

Conclusion: The combination treatment of duloxetine with iPFMT statistically significantly increased the number of QALYs and reduced the degree of urinary incontinence in women with stress urinary incontinence.

Keywords: The Quality Adjusted Life Years, duloxetine, innovative pelvic floor muscle training, stress urinary incontinence

Úvod

Stresovú inkontinenciu moču (SUI) definuje Medzinárodná spoločnosť pre kontinenciu (ICS) ako „sťažnosť na akúkoľvek nedobrovoľnú stratu moču pri námahe alebo fyzickej námahe (napr. športové aktivity) alebo pri kýchaní alebo kašľaní⁽¹⁾. SUI patrí medzi najčastejšie dysfunkcie dolných močových ciest, ktorá ovplyvňuje kvalitu života žien. Meranie kvality života žien je veľmi dôležité na posúdenie vnímania zdravia ženami. Je to založené na vzájomnom pôsobení fyzických, psychologických, sociálnych, funkčných, emocionálnych faktorov, duševnej pohody aj stavu práce, kvality životného prostredia, vitality, bolesti, strachu a depresie⁽²⁾. Felce a Perry vytvorili model kvality života, ktorý integruje objektívne a subjektívne ukazovatele, širokú škálu oblastí života a individuálne hodnoty. Kvalita života je členená do piatich dimenzií: fyzická pohoda, materiálna pohoda, sociálna pohoda, emocionálna pohoda a rozvoj a aktivita⁽³⁾.

Princípy získaných kvalitných rokov života (QALY) prijala Svetová zdravotnícka organizácia (WHO), aby mohli tvorcovia zdravotnej politiky realizovať racionálne zdravotníctvo. QALY sa počítajú ako súčet dosiahnutej kvality života v každom prežitom roku pacienta. Na získanie aktuálnych QALY je potrebné vypočítať váhový faktor (WF), ktorý sa vypočíta podľa špecifických dotazníkov⁽⁴⁾.

Iniciálna liečba SUI by mala zahŕňať intervenciu v životnom štýle a tréning svalov panvového dna. Medzinárodná konzultácia o inkontinencii (ICI) a Európska urologická spoločnosť odporúčajú, aby sa konzervatívna liečba doplnila o vhodnú medikamentóznou liečbu. Indikovanou liečbou je duloxetín, ktorý na synaptickej membráne spätne vychytáva sérotonín (5-HT) a noradrenalin (NE) a zvyšuje aktivitu uretrálneho zvierača^(2,5).

Cieľom tejto štúdie bolo zmerať vplyv inovatívneho tréningu svalov panvového dna (iPFMT) na roky kvality upravené podľa života (QALYs) u žien so stresovou močovou inkontinenciou (SUI) liečených duloxetínom.

Klinický súbor a metódy

Táto analýza je súčasťou štúdie DULOXING uskutočnenej v období od februára 2019 do februára 2020. Klinické skúšanie bolo vykonané randomizovanou intervenčnou paralelnou multicentrickou štúdiou v urologických ambulanciách na Slovensku v dĺžke 12 týždňov. Ženy boli rozdelené v pomere 1 : 1 do experimentálnej a kontrolnej skupiny pomocou jednoduchej randomizácie podľa nepárnych a párných čísel, ktoré boli pridelované postupne. Podľa odhadu veľkosti vzorky bolo v každej skupine zahrnutých minimálne 63 žien.

Vstupné kritériá boli: žena staršia ako 18 rokov, ktorá poskytla písomný informovaný súhlas; nekomplikovaná forma SUI; symptómy inkontinencie moču najmenej tri po sebe nasledujúce mesiace bezprostredne pred štúdiou; dotazník ICIQ-UI-SF viac ako 14; viac ako sedem epizód inkontinencie moču týždenne; prolaps panvových orgánov menší ako druhý stupeň; ochota akceptovať proces randomizácie a plne sa zúčastňovať na testoch.

Adresa pre korešpondenciu:

prof. MUDr. Ján Švihra, PhD
Urologická klinika
Jesseniova lekárska fakulta v Martine
Univerzita Komenského v Bratislave
Univerzitná nemocnica v Martine
Kollárova 2, 036 01 Martin
e-mail: jan.svihra@uniba.sk

Vylučujúce kritériá boli: tehotná alebo dojčiaci žena alebo žena so snahou otehotnieť; použitie akýchkoľvek liekov na liečbu príznakov močovej inkontinencie za posledných 6 mesiacov; anamnéza antiinkontinenčnej operácie v posledných 12 mesiacoch; použitie onabotulinumtoxínu A na liečbu močovej inkontinencie v posledných 12 mesiacoch; chirurgická liečba prolapsu panvových orgánov alebo operácie močovej trubice v posledných 12 mesiacoch; PFMT v posledných 12 mesiacoch; intersticiálna cystitída alebo bolesti spojené s močovým mechúrom; chronická ťažká zápcha; klinicky závažné poškodenie obličiek alebo pečene; klinicky závažné poškodenie srdca; nedodržanie obmedzenia liečby duloxetínom pri zmiešanej inkontinencii moču; súčasná pozitívna infekcia močových ciest; používanie rehabilitačných pomôcok; použitie antidepresív; nedostatočné pochopenie iPFMT a/alebo vynechanie iPFMT; účasť na akejkoľvek klinickej štúdií v posledných 6 mesiacoch.

Kontrolná skupina dostávala perorálne duloxetín dvakrát denne 40 mg, experimentálna skupina dostávala perorálne duloxetín 40 mg dvakrát denne a iPFMT s lumbopelvickou stabilizáciou. iPFMT sa uskutočňoval 5x týždenne 20 – 30 minút denne v spolupráci s fyzioterapeutom. SUI sa analyzovala počas základnej a poslednej periódy podľa medzinárodného dotazníka o inkontinencii – močová inkontinencia – krátká forma (ICIQ-UI-SF) s rozsahom od 0 (bez SUI) do 21 (najťažšia SUI)⁽⁶⁾. Výpočet váhového faktora (WF) sa uskutočnil lineárnou transformáciou ICIQ-UI-SF ($WF = 1 - \text{skóre ICIQ-UI-SF}/21$). Získané hodnoty QALY sa vypočítali vynásobením strednej dĺžky života (LE) váhovým faktorom ($QALYs = LE * WF$). Stredná dĺžka života bola určená podľa aktuálnej databázy v roku 2019⁽⁷⁾. Neparametrické testy boli použité na štatistické analýzy na hladine významnosti 0,05 pomocou aplikácie IBM SPSS Statistics for Mac, verzia 25.0 (IBM Corp., Armonk, N. Y., USA).

Výsledky

Štúdia zahŕňala 158 žien, z ktorých bolo 129 kompletne analyzovaných (81,6 %). Všetky ženy boli belošky s priemerným vekom $55,2 \pm 13$ rokov (rozmedzie 29 – 80 rokov), indexom telesnej hmotnosti $27,6 \pm 4,9$ kg/m². Priemerná dĺžka života pre kontrolnú skupinu bola $26,3 \pm 11,8$ roka a pre experimentálnu skupinu $29 \pm 11,7$ roka. Priemerné vstupné skóre ICIQ-UI-SF bolo pri kontrole oproti experimentálnej skupine $15,2 \pm 1,7$ oproti $15,1 \pm 1,5$ a konečné skóre ICIQ-UI-SF $9,8 \pm 4,2$ oproti $8,3 \pm 3,8$ ($p < 0,05$). Priemerný vstupný váhový faktor bol v kontrole oproti experimentálnej skupine $0,27 \pm 0,08$ oproti $0,28 \pm 0,07$ a konečný váhový faktor $0,53 \pm 0,20$ oproti $0,60 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). Po 12 týždňoch liečby sa prírastkové QALY v kontrolnej a experimentálnej skupine zvýšili nasledovne: $0,12 \pm 0,04$ oproti $0,14 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). Priemerná východisková hodnota QALY získaná za rok v kontrolnej a experimentálnej skupine bola $0,27 \pm 0,08$ oproti $0,28 \pm 0,07$ a konečné QALY $0,53 \pm 0,20$ oproti $0,60 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). Pred liečbou bol počet QALY získaných na očakávanú dĺžku života v kontrolnej a experimentálnej skupine $7,53 \pm 4,24$ oproti $8,30 \pm 4,01$. Počet QALY získaných na očakávanú dĺžku života v kontrolnej a experimentálnej skupine sa po liečbe zvýšil: $15,03 \pm 9,63$ oproti $17,90 \pm 9,86$ ($p < 0,05$). Počet QALY získaných na očakávanú dĺžku života sa zvýšil v kontrolnej a experimentálnej skupine o $99,7 \pm 71,1$ % oproti $127 \pm 95,2$ % ($p < 0,05$). Stresová inkontinencia moču hodnotená pomocou ICIQ-UI-SF sa znížila

v kontrolnej a experimentálnej skupine o $37 \pm 22,3$ % oproti $45 \pm 23,3$ % ($p < 0,05$).

Diskusia

Základné štandardné diagnostické a terapeutické postupy v liečbe SUI odporúčajú konzervatívnu a medikamentóznú liečbu. Na medikamentóznú liečbu sa používa duloxetín, inhibitor spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu⁽⁵⁾. Účinnosť duloxetínu bola posudzovaná podľa metaanalýzy základných registračných klinických štúdií. Po liečbe duloxetínom autori identifikovali významne lepšie hodnoty v porovnaní s placebom. Relatívna zmena týždenných epizód inkontinencie dosiahla priemerný rozdiel medzi duloxetínom a placebom $-13,56$ % (95 % CI $-21,59$ % až $-5,53$ %) a absolútna zmena týždenného počtu epizód inkontinencie dosiahla priemerný rozdiel medzi duloxetínom a placebom $-2,85$ (95 % CI $-3,91$ až $-1,78$)⁽⁶⁾. V štúdií DULOXING bol dosiahnutý pokles symptómov SUI o 37 % v duloxetínovej skupine, čo svedčí o rovnakom poklese symptómov SUI, ako bol zistený v metaanalýze.

Facilitačný efekt duloxetínu v kombinácii s tréningom svalov panvového dna bol sledovaný u desiatich zdravých žien. Po klitorisovej a transkraniálnej elektrickej stimulácii bol potvrdený synergický efekt duloxetínu v kombinácii s PFMT na kontrakciu uretrálneho zvierača⁽⁹⁾. Podobná práca potvrdila pozitívny významný účinok duloxetínu na otvárací uretrálny tlak, ktorý dosiahol 24,2 cm H₂O oproti midodrinu s otváracím uretrálnym tlakom 9,3 cm H₂O⁽¹¹⁾. Racionálny podklad synergického efektu duloxetínu a PFMT bol však použitý iba v niektorých klinických skúšaních⁽¹⁰⁾. Tréning panvového dna má byť štandardizovaný, aby efekt liečby bol dostatočne účinný na symptómy stresovej inkontinencie moču⁽¹³⁾. Štúdia DULOXING porovnávala duloxetín oproti kombinovanej liečbe duloxetínom s inovatívnym tréningom panvového dna. Pokles symptómov SUI v prospech kombinovanej liečby dosiahol rozdiel 8 % po 12 týždňoch sledovania. Svedčí to o výhodnosti kombinovanej liečby oproti monoterapii duloxetínom.

Metóda QALY sa používa na zlepšenie strednej dĺžky života človeka podľa dosiahnutej kvality života v rámci predpokladaného prežitia alebo jeho časti. Výpočet QALY je založený na počte QALY, ktoré prežil jednotlivec za jeden rok života⁽¹⁴⁾. Hodnotenie

kvality života a stanovenie QALY bolo testované v analytickom modeli podľa Markova, ktorý porovnával chirurgickú liečbu SUI podľa TVT pásky a medikamentóznú liečbu SUI duloxetínom. Pri akomkoľvek znížení frekvencie epizód inkontinencie o menej ako 100 % sa zisk QALY vypočítal ako lineárna funkcia maximálneho prírastku. Napríklad 50 % zníženie frekvencie epizód inkontinencie by prinieslo zisk 0,025 QALY za sledované obdobie liečby. Chirurgická liečba TVT páskou získala významne vyšší počet QALY oproti duloxetínu⁽¹²⁾.

Štúdia DULOXING potvrdila nárast QALY v kontrolnej skupine o 0,12 a v experimentálnej skupine o 0,14 za sledované obdobie. Prepočet na očakávanú dĺžku života dosiahol zvýšenie o 7,5 QALY v kontrolnej skupine (duloxetín) a o 9,6 QALY v experimentálnej skupine (duloxetín a iPFMT). Relatívna zmena dosiahla 99,7 % v kontrolnej a 127 % v experimentálnej skupine. Všetky zmeny boli štatisticky významné.

Záver

Symptómy SUI podľa dotazníka ICIQ-UI-SF potvrdili štatisticky významné rozdiely medzi ženami liečenými duloxetínom a ženami liečenými kombinovanou liečbou duloxetínom a iPFMT. Počet získaných QALY bol približne o 100 % vyšší po liečbe duloxetínom, ale kombinovaná liečba s duloxetínom a iPFMT dosiahla o 30 % viac. Kombinovaná liečba duloxetínom s iPFMT štatisticky významne zvýšila počet QALY a znížila stupeň močovej inkontinencie u žien so stresovou močovou inkontinenciou.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: Nemám potenciálny konflikt záujmov.

Registrácia klinického skúšania: databáza ClinicalTrials.gov pod číslom NCT04140253

Riešitelia klinického skúšania: Ján Švihra, Magdaléna Hagovská, Ján Breza jr, Jozef Dubravický, Marek Vargovčák, Barbora Spodniaková, Ľubomír Uherčík, Eva Šulcová, Juraj Barta, Daniel Fajtl, Milan Chalachan, Tomáš Danys, Vladimír Starovecký, Kamil Duranka, Dzmitry Lapatko, Lukáš Čmarada, Richard Ľuník, Miloš Pisák, Cyril Fedor, Oto Šoltés.

Literatúra

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010; 21(1):5–26.
- Abrams P, Andersson KE, Apostolidis A, et al. 17.6th International Consultation on Incontinence. Recommendations of the International Scientific Committee: EVALUATION AND TREATMENT OF URINARY INCONTINENCE, PELVIC ORGAN PROLAPSE AND FAECAL INCONTINENCE. *Neurourol Urodyn.* 2018; 37(7):2271–2272.
- Felce D, Perry J. Quality of Life: Its Definition and Measurement. *Research in Developmental Disabilities.* 1995;16(1): 51–74.
- Marseille E, Larson B, Kazi DS, et al. Thresholds for the costeffectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ.* 2015;93:118–124.
- Nambiar AK, Bosch R, Francisco Cruz F, et al. EAU Guidelines on Assessment and Nonsurgical Management of Urinary Incontinence. *Eur Urol.* 2018;73(4):596–609.
- Avery K, Donovan J, Peters TJ, et al. ICIQ: A brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn.* 2004;23:322–330.
- The Statistical Office of the Slovak Republic. Life expectancy for single years of age by sex, year 2019. Available at https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/home!ut/p/z/1/04_Sj9CPYkssy0xPLMnMz0vMAfj08ziA809LZycDB0NLPyCXA08QxwD3IO8TAwNTEz1wwkpiAJKG-AAjgZA_VFgJc7ujh4m5j4GB-hY-7qYGno4eoUGWgcbGB07GUAV4zCjJJTDIdFRUBADse0bP/dz/d5/L0L0UmITUSEhL3dHa0FKRnNBLzROV3FPQSEhL2Vu/
- Maund E, Guski LS, Gøtzsche PC. Considering benefits and harms of duloxetine for treatment of stress urinary incontinence: a meta-analysis of clinical study reports. *CMAJ* 2017;189(5):E194–203.
- Mehnert U, Boy S, Widmer-Simitovic S, et al. The facilitatory effect of duloxetine combined with pelvic floor muscle training on the excitability of urethral sphincter motor neurons. *Int Urogynecol J* 2009;20:659–666.
- Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM, et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. Duloxetine/Pelvic Floor Muscle Training Clinical Trial Group. *J Urol.* 2005;173(5):1647–53.
- Klarskov N, Cerneus D, Sawyer W, et al. The effect of single oral doses of duloxetine, reboxetine, and midodrine on the urethral pressure in healthy female subjects, using urethral pressure reflectometry. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(1):244–249.
- Jacklin P, Duckett J, Renganathan A. Analytic model comparing the cost utility of TVT versus duloxetine in women with urinary stress incontinence. *Int Urogynecol J* 2010; 21:977–984
- Bo K, Frawley HC, Haylen BT, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn.* 2017, 36(2):221–244.
- Sassi F. Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan.* 2006;21:402–408.