

Flexibilní dávkovací režim fesoterodinu u starších pacientů s OAB: výsledky randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie podávání fesoterodinu stárnoucí populaci pacientů

Urol. praxi, 2013; 14(3): 134–136

Úvod

Hyperaktivní močový měchýř je definován jako soubor symptomů spojených s dysfunkcí dolních močových cest. Charakteristickými jsou mikční urgence, polakysurie, nykturie, urgentní inkontinence. Urgence je považována za vedoucí symptom Over Active Bladder (OAB). Dle ICS (Mezinárodní společnost pro inkontinenci) je OAB definován jako urgence, jež je obvykle doprovázena frekventní mikcí a nykturií anebo přítomností urgentní inkontinence (1). Vznik OAB je vysvětlován inadekvátní aktivací mikčního reflexu (neurogenní teorie) nebo patologickou aktivací kontrakce detruzoru (myogenní teorie). Za patologickou frekvenci močení je považována mikce častější než 8× v průběhu 24 hodin. Urgentní inkontinenci je myšlen únik moči spojený s neodolatelným pocitem nucení na močení, pak hovoříme o mokřém hyperaktivním měchýři (wett OAB). O suchém hyperaktivním měchýři (dry OAB) není-li inkontinence přítomna. Symptomy hyperaktivního močového měchýře trpí podle průzkumů asi 16–17% evropské dospělé populace. Muži i ženy jsou postiženi stejně často. Prokázána byla prevalence OAB s narůstajícím věkem (2). Hyperaktivní močový měchýř je onemocnění významně měnící kvalitu života (3).

Mezi nejčastěji předepisovanou farmakologickou léčbu OAB patří právě antimuskarinové léky. Fesoterodin je kompetitivní, specifický antagonist muskarinových receptorů. Je rychle a intenzivně hydrolyzován nespecifickými plazmatickými esterázami na (5)hydroxymetyl derivát, což je primární aktivní metabolit, který je hlavním účinným farmakologickým základem fesoterodinu. Jeho indikace je léčba symptomů (zvýšená frekvence močení a/nebo urgence močení a/

nebo urgentní inkontinence), které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře. Doporučená počáteční dávka je 4 mg 1× denně. Podle individuální odezvy pacienta lze dávku zvýšit na 8 mg 1× denně. Maximální denní dávka je 8 mg (4).

Obsahem tohoto sdělení je popis výsledků studie SOFIA, jejímž cílem bylo srovnání účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti flexibilního dávkování fesoterodinu a placeba u starších pacientů nad 65 let s OAB (5–6).

Design a cíle SOFIA studie

Do studie bylo zapojeno 61 center v Rakousku, Belgii, Dánsku, Finsku, Německu, Izraeli, Itálii, Norsku, Portugalsku, Slovenské republice, Španělsku, Švédsku, Švýcarsku, Turecku a Velké Británii.

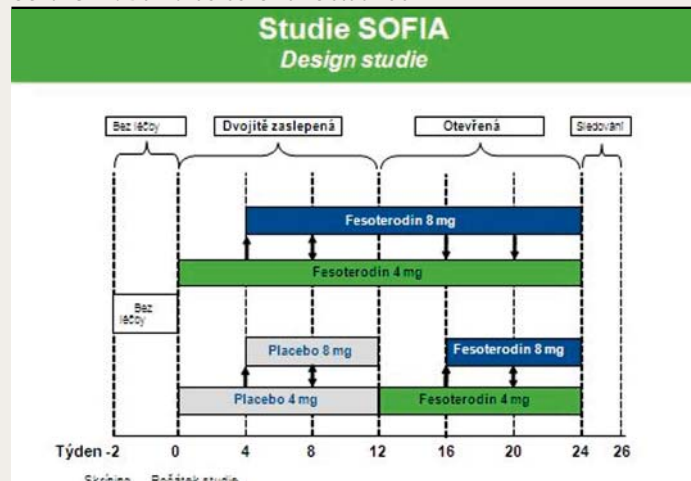
SOFIA studie trvala 24 týdnů z toho 12 týdnů byli pacienti léčeni v rámci dvojité zaslepené terapie, po které následovalo 12 týdnů otevřené léčby. Do studie bylo zařazeno 794 pacientů (muži 47%) ve věku ≥ 65 let s příznaky OAB. Pacienti byli náhodně rozděleni do skupiny léčené fesoterodinem nebo placebem v poměru 1:1 a následně stratifikováni do skupin na základě věku (≤ 75 let nebo > 75 let) a doby podávání léčby (ranní nebo večerní dávkování).

Během dvojité zaslepené fáze (1. až 12. týden) byla u pacientů zahájena léčba 4 mg dávkou fesoterodinu s možností navýšit dávku na 8 mg 4. a 8. týden studie (obrázek 1). Pacienti se mohli 8. týden studie vrátit k dávce 4 mg. Stejná pravidla ohledně navýšení a snížení dávky platila pro placebo. V průběhu otevřené fáze léčby (12. až 24. týden) pacienti, kteří užívali fesoterodin během dvojité zaslepené fáze, byli nadále léčeni stejnou dávkou,

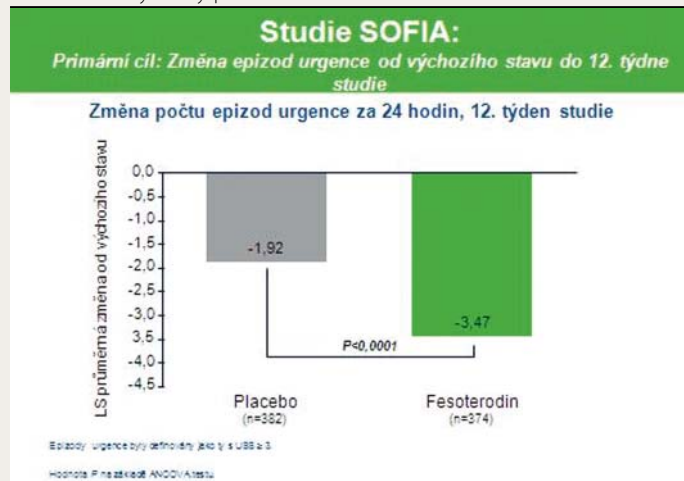
kteřou užívali na konci dvojité zaslepené fáze (4 mg nebo 8 mg). Dávku nebylo možné navýšit u pacientů, kteří užívali fesoterodin během dvojité zaslepené fáze studie, ale bylo možné dávku kdykoliv snížit. Pacienti, kteří užívali placebo během dvojité zaslepené fáze, zahájili užívání fesoterodinu v dávce 4 mg. Dávku pak mohli navýšit na 8 mg pouze během návštěvy v 16. nebo 20. týdnu. Ve 20. týdnu také bylo možné dávku snížit zpět na 4 mg.

Hlavní kritéria pro zařazení pacientů do studie byla následující: ambulantní pacienti, ženy a muži ve věku ≥ 65 let, pacientem hlášené příznaky OAB během ≥ 3 měsíců před screeningovou návštěvou, průměrně ≥ 8 epizod mikce a ≥ 3 epizody urgencye za 24 hodin před úvodní návštěvou, záznam pacienta do dotazníku PPBC – Patient Perception of Bladder Condition, že jeho/její onemocnění způsobuje alespoň „mírné obtíže“, skóre MMSE – Mini Mental State Examination ≥ 20 . Ve studii byly použity standardní dotazníky TBS – Treatment benefit scale (12. a 24. týden), PPBC – Patient Perception of Bladder Condition (4., 8., 12. a 24. týden), UPS – Urgency Perception Scale (4., 8., 12. a 24. týden), OAB-q – Overactive Bladder Questionnaire 4., 8., 12. a 24. týden, OAB-S – Overactive bladder treatment satisfaction questionnaire (4., 8., 12. a 24. týden). Změny sledovaných hodnot v mikčním deníku a skóre OAB-q z dvojité zaslepené fáze studie byly analyzovány s použitím analýzy kovariance (ANCOVA). Epizody urgentní urinární inkontinence (UUI) byly hodnoceny s použitím van Elterenova testu. Míra odpovědi na TBS, OAB-S, PPBC a UPS z dvojité zaslepené fáze byla porovnávána s použitím poměru šancí odvozeného z logaritické regresní analýzy. Výsledky týkající se účinnosti v rámci otevřené fáze a výsledky týkající se bezpečnosti byly hodnoceny popisně.

Obrázek 1. Dávkovací schéma ve studii SOFIA



Obrázek 2. Výsledky primárního cíle studie SOFIA





Toviaz®
Fesoterodini fumaras
JEDNOU DENNĚ¹

TOVIAZ®
*Individuální terapie
symptomů OAB^{1,2}*

TOVIAZ® vhodný pro pacienty:

- ✓ s vyšší pravděpodobností výskytu zácpy^{3,4}
- ✓ nespokojené s terapií tolterodinem²
- ✓ vyžadující větší úlevu od symptomů⁵⁻⁷

+ výskyt CNS nežádoucích účinků
srovnatelný s placebem⁴

+ efekt na kardiovaskulární
systém srovnatelný
s placebem^{1,4}

Zkrácená informace o přípravku TOVIAZ® 4 a 8 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. • **Léčivá látka:** Fesoterodini fumaras 4 mg nebo 8 mg v tabletě s prodlouženým uvolňováním (odpovídá 3,1 mg a 6,2 mg fesoterodinu). **Indikace:** Léčba symptomů (zvýšená frekvence močení a/nebo urgency močení a/nebo urgentní inkontinence), které se mohou vyskytnout u dospělých pacientů se syndromem hyperaktivního močového měchýře. **Dávkování a způsob podání:** 4 mg jednou denně, podle odezvy pacienta lze dávku zvýšit na 8 mg jednou denně. U pacientů s těžkou renální nebo se středně těžkou jaterní insuficiencí je doporučená dávka 4 mg. Účinnost léčby se doporučuje přehodnotit po 8 týdnech. Přípravek TOVIAZ lze podávat s jídlem nebo bez něj. Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na složky obsažené v přípravku, arašidy či sóju, močová retence, žaludeční retence, nekontrolovaný glaukom s úzkým úhlem, myastenien gravis, těžká jaterní insuficience, současné užívání silných inhibitorů CYP3A4, pacienti se středně těžkou až těžkou jaterní nebo renální insuficiencí, těžká ulcerózní kolitida, toxické megakolon. **Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití:** Přípravek TOVIAZ se má používat se zvýšenou opatrností při klinicky významné obstrukci odtoku z močového měchýře s rizikem močové retence, obstrukční gastrointestinální poruše, gastroezofageální refluxu, snížené gastrointestinální motility, autonomní neuropatii, kontrolovaném glaukomu s úzkým úhlem. Před zahájením jakékoli léčby antimuskariniky je třeba vyloučit organické příčiny onemocnění. Při výskytu angioedému je nutné léčbu fesoterodinem přerušit a bezodkladně poskytnout vhodnou léčbu. **Interakce:** Opatrnost při podávání s jinými léčivými přípravky s antimuskarinovými či anticholinergními účinky. **Silné inhibitory CYP3A4:** Doporučuje se omezit dávku fesoterodinu na 4 mg. **Silné induktory CYP3A4:** Současné užívání se nedoporučuje. **Učinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Je třeba dbát na zvýšenou opatrnost při řízení vozidel či obsluze strojů vzhledem k možnému výskytu nežádoucích účinků, jako jsou rozmazané vidění, závratě a ospalost. **Nežádoucí účinky:** Mírné až střední antimuskarinové účinky, jako suchost v ústech a očích, dyspepsie a zácpa. Nespavost, závratě, bolesti břicha, dysurie. **Předávkování:** Případné předávkování se léčí výplachem žaludku s instilací aktivního uhlí a dále symptomaticky. **Podmínky uchovávání:** Při teplotě do 25 °C, chránit před světlem a vlhkostí. **Balení:** Blistry - 7, 14, 28, 30, 56, 84, 98, 100 tablet. HDPE lahvička 30 a 90 tablet. **Jméno a adresa držitele registračního rozhodnutí:** Pfizer Ltd., Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, UK. **Registrační čísla:** EU/1/07/386/001-020. **Datum poslední revize textu:** 28.9.2012. Výdej léku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku Toviaz, 28.9.2012. 2. Wyndaele JJ, et al. Int J Clin Pract. 2009;63(4):560-567. 3. Kullar V, et al. Urology. 2008;71(5):839-843. 4. Chapple C, et al. Eur Urol. 2007;52(4):1204-1212. 5. Wyndaele JJ, Eur Urol Suppl. 2011;10(1):14-22. 6. Chapple C, et al. BJU Int. 2008;102(9):1128-1132. 7. Herschorn S, et al. BJU Int. 2010;105(1):58-66.

Primárním cílem SOFIA studie bylo porovnání účinnosti fesoterodinu ve smyslu snížení počtu epizod urgencye při 12týdenním užívání flexibilní dávky fesoterodinu oproti placebu u pacientů pokročilého věku (≥ 65 let) s OAB. V rámci sekundárních cílů byly sledovány následující parametry:

- účinek 12týdenního flexibilního dávkovacího režimu fesoterodinu v porovnání s placebem na ostatní pacientem hlášené příznaky u jedinců pokročilého věku trpících OAB,
- bezpečnost a snášenlivost 12týdenního flexibilního dávkovacího režimu fesoterodinu ve srovnání s placebem u pacientů pokročilého věku trpících OAB,
- bezpečnost, snášenlivost a účinnost otevřené léčby flexibilní dávkou fesoterodinu u pacientů v pokročilém věku trpících OAB po dalších 12 týdnů léčby, které následovaly po dvojitě zaslepené placebem kontrolované fázi studie,
- účinnost a snášenlivost ranní a večerní dávky fesoterodinu.

Účinnost byla porovnávána u pacientů < 75 let a u pacientů > 75 let a pro ranní a večerní dávkovací režim.

Výsledky Účinnost

- Po 4 týdnech léčby došlo u 53 % pacientů léčených fesoterodinem k navýšení dávky ze 4 mg na 8 mg a pouze u 4 % pacientů

došlo ke snížení dávky fesoterodinu, což podpořilo používání flexibilní dávky fesoterodinu u starších pacientů.

- Léčba pacientů ve věku ≥ 65 let flexibilní dávkou fesoterodinu vedla ke klinicky relevantnímu a statisticky významnému zlepšení v počtu epizod urgencye/24 h (primární cíl) ve srovnání s placebem ve 12. týdnu studie (konec dvojitě zaslepené fáze) (obrázek 2).
- Pacienti léčení fesoterodinem dosáhli ve 12. týdnu studie také staticky významně většího zlepšení ve srovnání s pacienty léčenými placebem u většiny ostatních sledovaných parametrů z mikčního deníku: změna počtu epizod urgencye, s ohledem na ranní a večerní dávkovací režim, změna frekvence mikce, změna frekvence nykturií, změna počtu UUI epizod, změna v používání hygienických inkontinenčních vložek a u výsledků hlášených pacientem (TBS, PPBC, UPS a OAB-S).
- Klinické odpovědi na léčbu fesoterodinem ve dvojitě-zaslepené fázi studie byly u pacientů pozorovány i během otevřené fáze studie.
- Výsledky byly podobné u pacientů ve věku ≤ 75 let a > 75 let i v případě ranního a večerního dávkování.
- Pacienti léčení placebem během dvojitě-zaslepené fáze studie prokázali zlepšení po léčbě fesoterodinem během otevřené fáze

studie ve výsledných hodnotách mikčního deníku i pacientem hlášených výsledcích.

Bezpečnost

Léčba fesoterodinem byla v populaci starších pacientů celkově dobře tolerována.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (sucho v ústech, zácpa) byly účinky, které jsou obvykle předpokládány vzhledem k lékové skupině a populaci. Sucho v ústech se vyskytovalo celkem v 33,9 % (z toho mírného stupně 24,2 %). Obstipace u pacientů > 75 let se vyskytovala v 8,9 %. Nežádoucí účinky postihující CNS se vyskytly ojediněle.

Reference

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003; 61(1): 37–49. Review.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int*. 2001; 87(9): 760–766.
3. Tubaro A. Defining overactive bladder: epidemiology and burden of disease. *Urology*. 2004; 64(6 suppl 1): 2–6.
4. Souhrn údajů o přípravku Toviaz.
5. Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, et al. Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(2): 185–193.
6. Wagg A, Khullar V, Michel MC, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of flexible-dose fesoterodine in elderly patients with overactive bladder: Open-label extension of the SOFIA trial. *Neurourol Urodyn*. 2013 Mar 4.

Komentář

Komentář k článku „Flexibilní dávkovací režim fesoterodinu u starších pacientů s OAB: výsledky randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie podávání fesoterodinu stárnoucí populaci pacientů“

Urol. praxi, 2013; 14(3): 134–136.

Urol. praxi, 2013; 14(3): 138

Léčba fesoterodinem ve studii SOFIA prokázala i u pacientů s OAB nad 65 roků věku pokles v počtu močových urgencí a urgentní inkontinence za 24 hodin a průměrný pokles počtu močení (frekvencí) za 24 hodin. Tento pokles byl výraznější než u dalších sledovaných parametrů jako byly nykturie, spotřeba inkontinenčních pomůcek.

Původní schválení FDA pro Toviaz (fesoterodin) bylo založeno na dvou studiích fáze III. Tyto randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 12týdenní studie poklesu počtu epizod urgentní inkontinence za 24 hodin ukázaly změnu oproti výchozí hodnotě -1,20 -2,06 a -2,27 pro placebo a Toviaz 4 mg a 8 mg ($p = 0,001$ versus placebo). V případě studie SOFIA se jednalo o -0,67 a -1,0 ve prospěch fesoterodinu. V počtu močení za 24 hodin ukázala původní studie změnu od výchozí hodnoty o -1,02 -1,74 a -1,94, u placeba a Toviazu 4 mg a 8 mg ($p < 0,001$ versus placebo). V případě studie SOFIA se jednalo o pokles změny frekvence mikce za 24 hod o -0,93 pro placebo versus -1,91 pro skupinu léčenou fesoterodinem. Vliv na počet nykturií byl menší než na urgencye. Přes polovinu pacientů využilo možnosti navýšit užívanou dávku fesoterodinu. Z tohoto se dá vyuit přání pacientů o ještě účinnější léčbu než u dávkování 4 a 8 mg.

Snášenlivost medikace byla uspokojivá. V případě placeba se neobjevilo více jak 5,3 % nežádoucích účinků. Ve skupině s fesoterodinem dominovaly nežádoucí účinky typu sucha v ústech 33,9 % a zácpy v 8,9 %. Jako závažné nežádoucí účinky byly vyhodnoceny stavy u placeba v 2,3 % a u skupiny s fesoterodinem 3,6 %.

Studie SOFIA prokázala účinnost a bezpečnost fesoterodinu u pacientů nad 65 let věku, stejně jako u pacientů nad 75 let věku bez ohledu na ranní nebo večerní dávkovací režim.

MUDr. Miroslav Louda, Ph.D.

Urologická klinika FN a LF UK v Hradci Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové, louda@lfhk.cuni.cz