

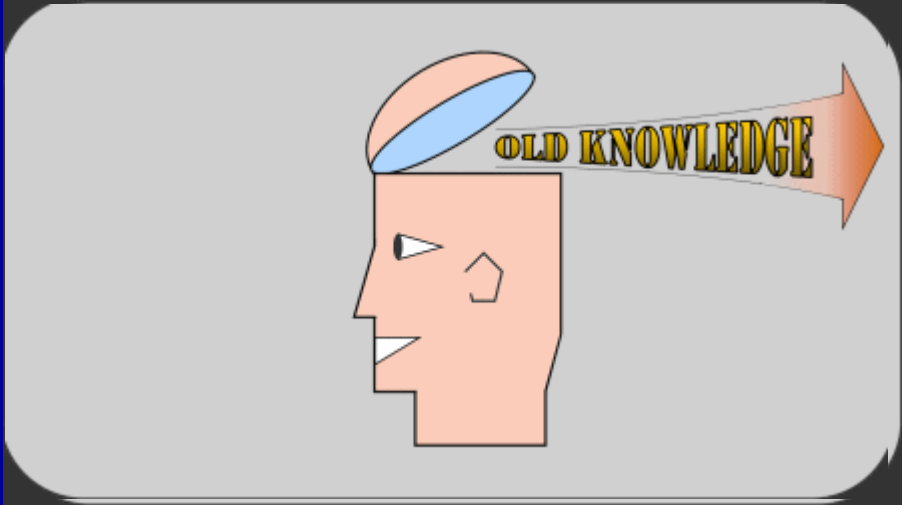


Antimuskarinikler Güvenli mi?

Prof. Dr. Rahmi ONUR
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Üroloji AD-İstanbul



Marmara
Üniversitesi
Kökü geçmiş, güçlü gelecek...



ANTİKOLİNERJİKLER VE YAN ETKİLER

Ağız kuruluğu

Kabızlık

Bulantı

Başıağrsı

- Oksibutinin: %71	%15	%12	%14
- Trospiyum %20	%6	?	?
- Tolterodin %23	%6	?	?
- Fesoterodin %19	%2	?	?
- Solifenasin %11	%5	?	?
- Darifenasin %?	%15	?	?

FACT Çalışmaları: Ağız kuruluğunun ciddiyeti

FACT 1

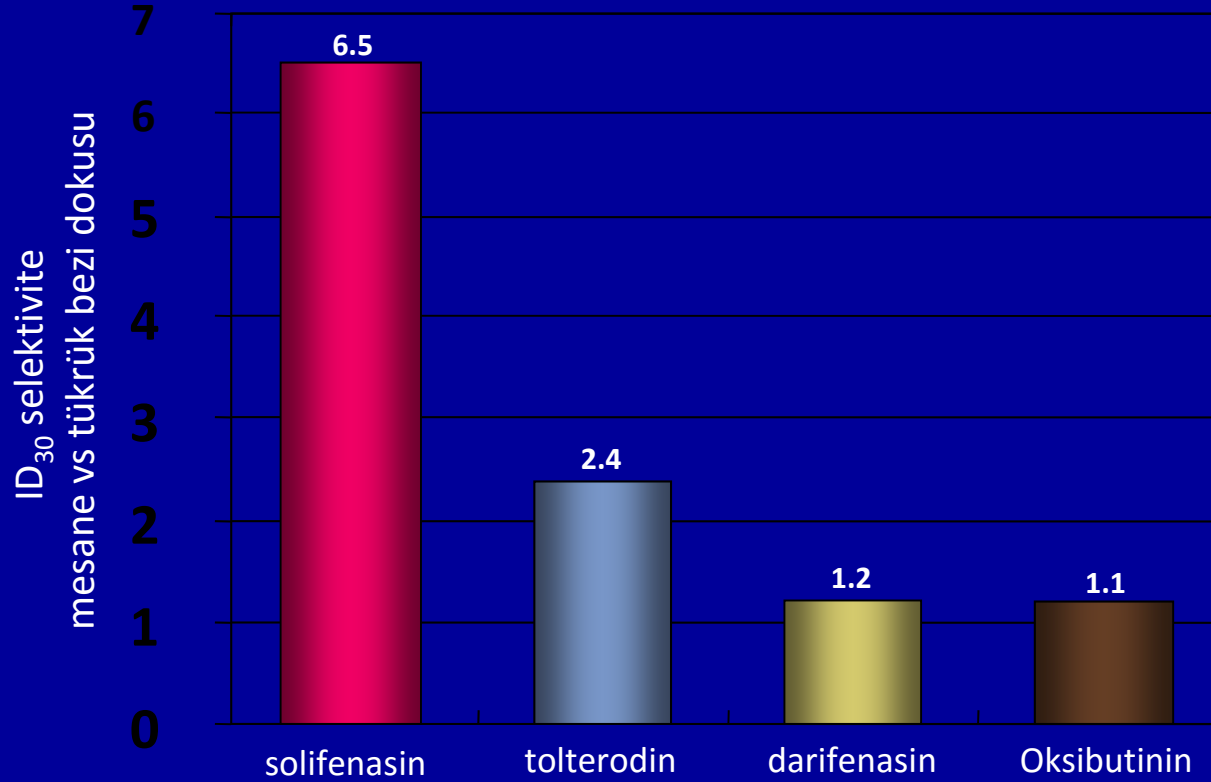
Advers Olay	plasebo (n=334) %	Tolterodin SR 4 mg (n=684) %	Feso 8 mg (n=679) %
Ağız kuruluğu, n (%)	6.0	16.4	27.8
Hafif	4.8	12.4	18.0
Orta	0.6	2.9	7.8
Ciddi	0.6	1.0	2.1

FACT 2

Advers Olay	plasebo (n=478) %	Tolterodin SR 4 mg (n=973) %	Feso 8 mg (n=966) %
Ağız kuruluğu, n (%)	5.4	13.4	27.6
Hafif	4.6	9.5	17.2
Orta	0.8	3.8	8.3
Ciddi	0	0.1	2.1

Ağız kuruluğuna bağlı çalışmadan ayrılma oranı <%1

AM Ajanların Mesane Dokusu Seçicilikleri



Anestezi altındaki dişi rat hayvan modeli (in-vivo)

- Solifenasin tükrük bezi dokusuna göre mesaneye 3.7-6.5 kat daha fazla afinite gösterir
- solifenasin tolterodine kıyasla > 2 kat fazla mesane seçicivitesi gösterir

Güvenlilik Verileri

Yüksek doz çalışmalarda antimuskarinik dozun yan etkiler üzerine etkisi az

(%)	Solifenasin	
Doz	5mg	10mg
Bulanık görme	0.3	1.1
Konstipasyon	4	8
Ağız kuruluğu	27.6	33.7

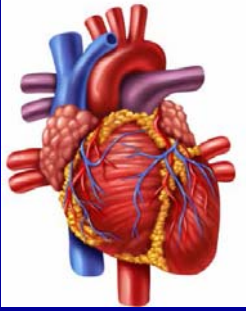
Solifenasin

Table 2

Treatment-emergent adverse events reported by $\geq 1\%$ of subjects (all causality)

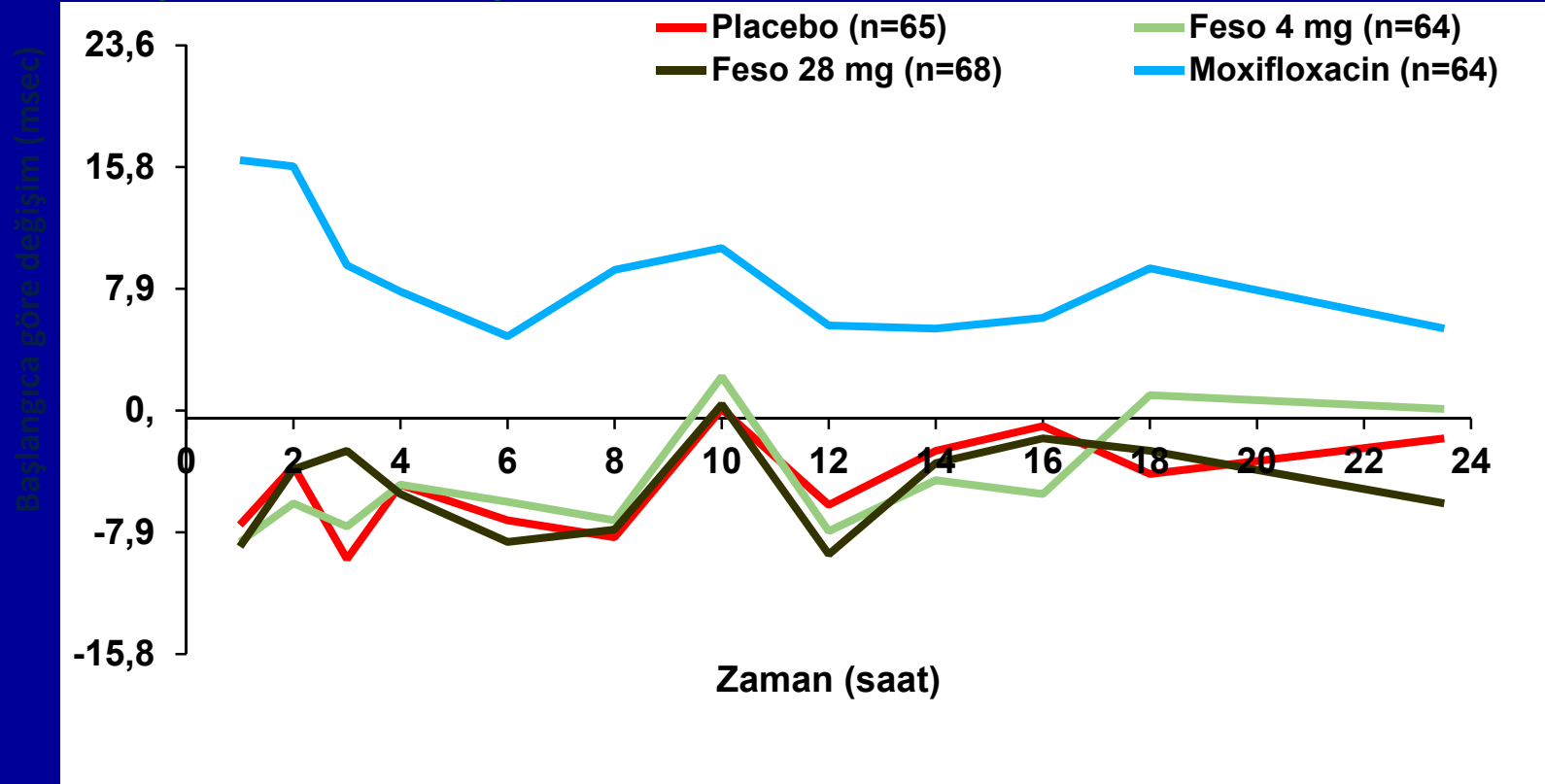
Adverse event, n (%)	n= 516	Severity, n		
		Mild	Moderate	Severe
Dry mouth	120 (23.3)	98	16	6
Constipation	25 (4.8)	16	7	2
Headache	19 (3.7)	14	4	1
Diarrhoea	12 (2.3)	10	2	0
Abdominal pain, upper	11 (2.1)	6	3	2
Dizziness	6 (1.2)	5	1	0
Dry eye	6 (1.2)	6	0	0
Dysuria	6 (1.2)	3	1	2
	6 (1.2)	5	1	0

Oksibutin



Fesoterodin QT aralığını uzatmaz

3.Gün (kararlı durum)

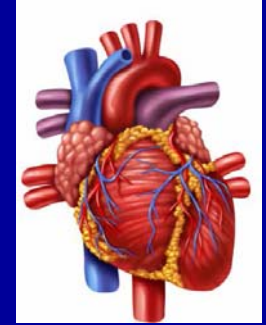


Feso = fesoterodine.

QTcF = Fridericia-corrected QT interval (primary endpoint).

KARDİYAK GÜVENLİLİK:

- ☀️ Trospiyum ile kardiyak yan etki gözlenmemiştir.
- ☀️ Darifenasin ile kardiyak yan etki bildirilmemiş.
- ☀️ Propiverin ile plasebo arasında kalp hızı, PQ aralığı, QRS aralığı, QT aralığı ya da sıklığı - düzeltilmiş QT aralığı ile ilgili bir farklılık yoktur.
- ☀️ Tolterodin'le kardiyak yan etkiler sınıf IA-III antiaritmik ilaç kullanan hastalarda > 8mg aşan dozlarda





**Kan beyin bariyerini
geçiyor mu?**

SSS- Yan etkiler



» OKSİBUTİNİN

KBB geçer, 4 çalışmada SSS yan etkileri

» DARİFENASİN

KBB geçer, ama M₁'e düşük afiniteli, 2 çalışma: SSS yan etkiler yok

» PROPIVERİN

KBB geçişi minimal, 2 çalışma: SSS yan etkiler yok

» SOLİFENACİN

KBB geçişi var, M₁'e düşük afiniteli bağlanma, 1 çalışma, SSS yan etkiler yok

» TOLTERODİNE

KBB geçer, 3 çalışmada SSS yan etkileri

Kolinesteraz inhibitörleri ile kullanımda dikkat!!

» TROSPİYUM

KBB geçişi yok, 3 SSS çalışmasında yan etki yok.

Tolterodine, Propiverin, oksibutinin ve trospiyumun plasebo ile karşılaştırılma:

- tolterodine, propiverine, and oksibutininin doğru algılama, konsantrasyon ve uyanık olmada bozulmaya, trospiyum klorürün ise buna yol açmadığı gösterilmiştir.

Tolterodine, darifenacin, oksibutinin, solifenasin ve trospiyumun plasebo kullanımı ile karşılaştırıldığında yalnızca oksibutininle kognitif bozulmalar olduğu görülmüş.

The safety and efficacy of tolterodine extended release in the treatment of overactive bladder in the elderly

of considerable concern with anti-muscarinic treatment and CNS adverse effects did not occur more frequently in Tolt-IR treated patients.

subjects withdrew because of lack of efficacy. CNS adverse effects did not occur at a greater rate in subjects older than 65 years of age.²⁵ Overall, Tolt-ER was efficacious and well



SEARCH

- Home
- Food
- Drugs
- Medical Devices
- Radiation-Emitting Products
- Vaccines, Blood & Biologics
- Animal & Veterinary
- Cosmetics
- Tobacco Products

Safety

- Home
- Safety
- MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program
- Safety Information



MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

- Safety Information
- Safety Alerts for Human Medical Products
- Drug Safety Labeling Changes

Resources for You

- Sanctura (trospium chloride) Prescribing Information July 2012

Sanctura (trospium chloride) tablets

Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

July 2012

[Summary View](#)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Central Nervous System Effects

- Sanctura is associated with anticholinergic central nervous system (CNS) effects. A variety of CNS anticholinergic effects have been reported, including dizziness, confusion, hallucinations and somnolence. Patients should be monitored for signs of anticholinergic CNS effects, particularly after beginning treatment or increasing the dose. Advise patients not to drive or operate heavy machinery until they know how Sanctura affects them. If a patient experiences anticholinergic CNS effects, dose reduction or drug discontinuation should be considered.

ADVERSE REACTIONS

Postmarketing Surveillance

- dizziness and confusion

[Summary view](#)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Central Nervous System Effects

- Sanctura XR and Sanctura are associated with anticholinergic central nervous system (CNS) effects. A variety of CNS anticholinergic effects have been reported, including dizziness, confusion, hallucinations and somnolence. Patients should be monitored for signs of anticholinergic CNS effects, particularly after beginning treatment or increasing the dose. Advise patients not to drive or operate heavy machinery until they know how Sanctura XR affects them. If a patient experiences anticholinergic CNS effects, dose reduction or drug discontinuation should be considered

Antikolinergik ajanlar ve SSS yan etkileri

Altta yatan

- Parkinson hast.,
- SVO
- Şizofreni

antimuskarinik ilaçlarda yan etkiye daha yatkın kılabilir.

Bunun da dışında; bu yaş grubundaki hastaların kullandıkları mevcut ilaçlar **antikolinergik ajanlarda yan etkileri kümülatif olarak artırır!**

Antikolinergik ajanlar ve Yaşlılarda Antikolinergik yan etkileri olan ilaçlar

➤ Anticholinergics

- Antiemetics/antivertigo
- Anti-Parkinson's
- Antispasmodics (GI)
- Antispasmodics (Uro)
- Antimigraine
- Bronchodilators
- Preanesthetics
- Mydriatics

➤ Drugs with anticholinergic side effects

- Antiarrhythmics
- Antidiarrheals
- Antihistamines
- Skeletal muscle relaxants
- Antiulcer drugs
- Antidepressants
- Antipsychotics
- Herbals

Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment

E. Ann Gormley, Deborah J. Lightner, Martha Faraday and Sandip Prasan Vasavada*

Guideline Statement 15: “Clinicians should use caution in prescribing anti-muscarinics or β_3 -adrenoceptor agonists in the frail OAB patient.”
(Clinical Principle)

Düşkün hastalarda (yürürken destek ihtiyacı, kalkarken otururken yardım, kilo kaybeden, zayıflık hali, bilişsel sorunlar) AAM tedavileri yetersiz kalabilir ya da yan etkiler fazla olabilir.

Yaşlı hastalarda ilaç kullanımı

- Çoklu ilaç: > 65 yaş erkeklerde %44, kadınlarda %57
- Almanya'da > 65 yaş, üçte bir oranında 5 ya da daha fazla ilaç
- İlaçların bu yaş grubunda kullanımı, uygunluğu ya da uygunsuzluğu ile ilgili hiç bir sistematik karşılaştırmalı çalışma YOK!

Yaşlı hastalarda ilaç kullanımının uygunluğu/uygunsuzluğu

Beers Kriterleri: Amerikan Geriatrik Derneği:

PIMs: Potentially Inappropriate medications

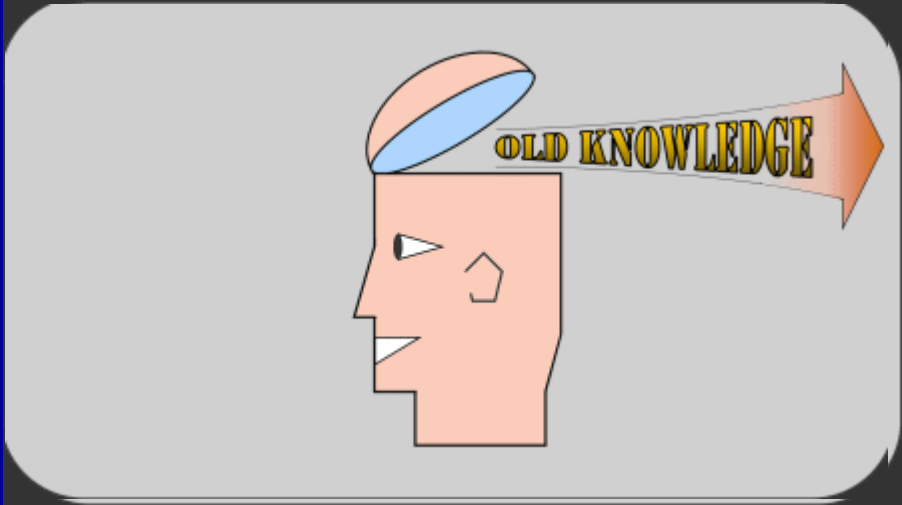
PRISCUS: Alman Geriatri topluluğu

STOPP: Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

START: Screening Tool to Alert Doctors to the Right

Treatment

Beers kriterlerinde; konstipasyonu olan tüm yaşlılarda tüm antimuskariniklerden KAÇINILMALI....



FORTA (Fit fOR The Aged) Sınıflaması

- FORTA 2008

- Günlük klinik uygulamada uygun olmayan ya da zararlı ilaçların belirlenmesi

Yaşlılarla ilgili 20 farklı tedavi alanında 200'ün üzerinde ilaç

**A–Kesinlikle
Kullanılmalı**

B–Faydalı

**C–Dikkatli
Kullanmalı**

**D–Kullanmaktan
Kaçınılmalı**

The FORTA classes are defined as follows:

- *Class A* (A-bsolutely) = indispensable drug, clear-cut benefit in terms of efficacy/safety ratio proven in elderly patients for a given indication
- *Class B* (B-eneficial) = drugs with proven or obvious efficacy in the elderly, but limited extent of effect or safety concerns
- *Class C* (C-areful) = drugs with questionable efficacy/safety profiles in the elderly, to be avoided or omitted in the presence of too many drugs, lack of benefits or emerging side effects; review/find alternatives
- *Class D* (D-on't) = avoid in the elderly, omit first, review/find alternatives

FORTA (Fit FOR The Aged) Sınıflaması

Drugs Aging (2014) 31:131–140
DOI 10.1007/s40266-013-0146-0

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

**Consensus Validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) List:
A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness
of Pharmacotherapy in the Elderly**

Alexandra M. Kuhn-Thiel · Christel Weiß · Martin Wehling ·
The FORTA authors/expert panel members

FORTA sınıflandırma sistemi

Sınıf A	Kesinlikle kullanılmalı	Kullanılması kaçınılmaz ilaç sınıfı. Endikasyon alanında yaşlılarda etkililik/güvenilirlik oranı yönünden kesin faydası kanıtlanmış.
Sınıf B	Faydalı	Yaşlı hastalarda kanıtlanmış veya açık etkisi gözlenen sınıf. Etkililik veya güvenliliğe ilişkin endişeler de sınırlı.
Sınıf C	Dikkatli kullanılmalı	Yaşlı hastalarda etkililik/güvenlilik profili şüpheli ilaç sınıfı. Hasta çok fazla ilaç kullanıyorsa, faydası yoksa veya yan etki gözleniyorsa kaçınılmalı ya da kullanımı bırakılmalı; yeniden değerlendirilmeli/alternatifleri bulunmalı.
Sınıf D	Kullanmaktan kaçınılmalı	Yaşlı hastalarda kullanmaktan kaçınılması gereken ilaç sınıfı. Yeniden değerlendirilmeli/alternatifleri bulunmalı.

LUTS-FORTA 2014

Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014)

MATTHIAS OELKE¹, KLAUS BECHER², DAVID CASTRO-DIAZ³, EMMANUEL CHARTIER-KASTLER⁴, MIKE KIRBY^{5,6}, ADRIAN WAGG⁷, MARTIN WEHLING⁸

¹Department of Urology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

²Department of Geriatrics and Early Rehabilitation, Helios Harseelklinikum, Stralsund, Germany

³Department of Urology, University Hospital of the Canary Islands, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁴Department of Urology, Pitié-Salpêtrière Academic Hospital, Pierre and Marie Curie Medical School, University Paris 6, Paris, France

⁵Faculty of Health and Human Sciences, University of Hertfordshire, Hertfordshire, UK

⁶Centre for Research in Primary and Community Care, The Prostate Centre London, London, UK

⁷Division of Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁸Clinical Pharmacology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

Alt üriner sistem semptomları için YAYGIN kullanılan ilaçların yaşlı hastalara uygunluğu: sistematik literatür incelemesi ve uluslararası konsensus doğrulama süreci sonuçları

α -blokerler, antimuskarinikler, 5 α -redüktaz inhibitörleri, PDE5 inhibitörleri, ve β 3-agonistler

Fit fOR The Aged- FORTA-LUTS

- Sistematik literatür incelemeleri
- Delphi sınıflaması-analizi
- FORTA kriterleri uygunluk

Fit fOR The Aged- FORTA-LUTS

Seçicileri belirleme (M.W. and M.O.) internet araştırması.

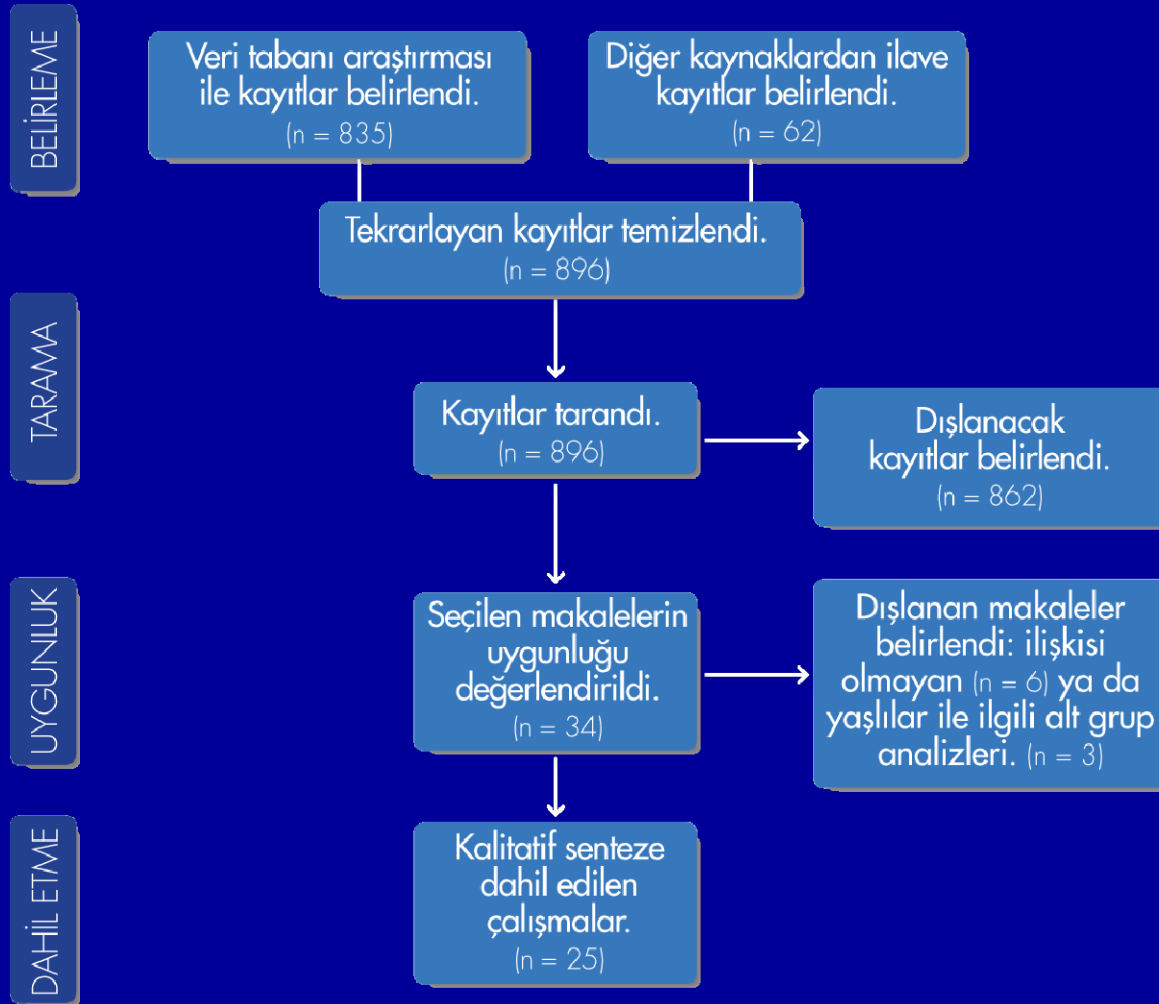
David Castro Diaz

Emmanuel Chartier Kastler

Mike Kirby

Adrian Wagg

Taranan 896 kaynaktan 25 adet çalışma sınıflamaya dahil edilebilir özellikte bulunmuştur.¹



> 65 yaş üstü

Fit fOR The Aged-

FORTA sınıflandırma sistemi

Sınıf A	Kesinlikle kullanılmalı	Kullanılması kaçınılmaz ilaç sınıfı. Endikasyon alanında yaşlılarda etkililik/güvenilirlik oranı yönünden kesin faydası kanıtlanmış.
Sınıf B	Faydalı	Yaşlı hastalarda kanıtlanmış veya açık etkisi gözlenen sınıf. Etkililik veya güvenliliğe ilişkin endişeler de sınırlı.
Sınıf C	Dikkatli kullanılmalı	Yaşlı hastalarda etkililik/güvenlilik profili şüpheli ilaç sınıfı. Hasta çok fazla ilaç kullanıyorsa, faydası yoksa veya yan etki gözleniyorsa kaçınılmalı ya da kullanımı bırakılmalı; yeniden değerlendirilmeli/alternatifleri bulunmalı.
Sınıf D	Kullanmaktan kaçınılmalı	Yaşlı hastalarda kullanmaktan kaçınılması gereken ilaç sınıfı. Yeniden değerlendirilmeli/alternatifleri bulunmalı.

Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of LUTS

Table I. Selected drugs for the long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older people

Drug class (drugs in alphabetical order)	Agent	FORTA class ^a	Number of raters ^b	Consensus coefficient, Round 1 (cut-off 0.800)	Expert ratings on a numerical scale: A = 1, B = 2, C = 3, D = 4 Round 1 (R1) Round 2 (R2) Mean (Mode)
<p>FORTA-A-level (A-bsolute).</p> <p>FORTA B (B-eneficial): dutasteride, fesoterodine and finasteride.</p> <p>FORTA C (C-areful, questionable): darifenacin, mirabegron, extended release oxybutynin, silodosin, solifenacin, tadalafil, tamsulosin, tolterodine ve trospium.</p> <p>FORTA D (D-on't - Avoid) alfuzosin, doxazosin, immediate release oxybutynin, propiverine ve terazosin.</p>					
	immediate release				
	Oxybutynin low dose/extended release	C	4	1.000	3.0; 3
	Propiverine	D	5	0.700	R1: 3.4; 3 R2: 3.8; 4
	Solifenacin	C	5	1.000	3.0; 3
	Tolterodine	C	5	1.000	3.0; 3
	Trospium	C (B)	5	0.800	R 1: 2.4; 2 R 2: 2.6; 3
β_3 -agonist	Mirabegron	C	5	1.000	3.0; 3
PDE5 inhibitor	Tadalafil	C	5	0.900	2.8; 3

FORTA sınıflandırmasına göre;

Fesoterodin, yaşlı hastalarda en iyi çalışılmış antimuskarinik olarak tanımlanmıştır.

	İlaç adı	Forta sınıflaması ile ilişkili özelliklerin tanımı
FORTA A (vazgeçilmez)	Bu sınıfta tanımlanmış ilaç bulunmamaktadır.	
FORTA B (faydalı)	Fesoterodin	Yaşlı hastalarda en iyi çalışılmış antimuskarinik (yaşlılarda kognitif fonksiyonları etkilemediğine, olumlu kognitif profiline ve net etkililiğine dair çok sayıda hastayı içeren çalışmalar).
FORTA C (dikkatli kullanılmalı)	Solifenasin	KV sistemle ilişkili uyarılar, geriatric hastalarda tipik olan kabızlık gibi belirgin antikolinergic yan etkiler, zihinsel bozulma net gösterilmemekle birlikte dikkat edilmesi yönünde uyarı ve pazarlama sonrası bildirimler vardır.
	Trospium	Yeterince çalışılmamakla birlikte zihinsel güvenliliğe ilişkin inandırıcı sonuçlar ve beraberinde BOS ölçümleri vardır. Periferik antikolinergic etkileri diğer antimuskarinikler gibidir ancak QTc etkileri yok gibi görünmektedir.

FORTA-A-level (A-absolutely).

FORTA B (B-beneficial): dutasteride, fesoterodine and finasteride.

FORTA C (C-careful, questionable): darifenacin, mirabegron, extended release oxybutynin, silodosin, solifenacin, tadalafil, tamsulosin, tolterodine ve trospium.

FORTA D (D-on't - Avoid) alfuzosin, doxazosin, immediate release oxybutynin, propiverine ve terazosin.

- 897 yayına ait abstrakt
- > 65 yaş ve üstü - 25 çalışma
- Tüm uzmanlar birbirlerinden habersiz

Consensus Validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly

Alexandra M. Kuhn-Thiel · Christel Weiß · Martin Wehling ·
The FORTA authors/expert panel members

the experts' FORTA ratings into numerical values representing the median: A -1, B - 2, C - 3 and D - 4, respectively.

If $1 \leq m < 1.5 \rightarrow$ FORTA Class A
If $1.5 \leq m < 2.5 \rightarrow$ FORTA Class B
If $2.5 \leq m < 3.5 \rightarrow$ FORTA Class C
If $m \geq 3.5 \rightarrow$ FORTA Class AD

where m = arithmetic mean based on the raters' grades 1–4.

Yaşlı Hasta Gruplarında Fesoterodin (DuBeau) Çalışması

Effect of Fesoterodine in Vulnerable Elderly Subjects with Urgency Incontinence: A Double-Blind, Placebo Controlled Trial

Catherine E. DuBeau,^{*,†} Stephen R. Kraus,[‡] Tomas L. Griebing,[§]
Diane K. Newman,^{||} Jean F. Wyman,[¶] Theodore M. Johnson, 2nd,^{**}
Joseph G. Ouslander,^{††} Franklin Sun,^{‡‡} Jason Gong^{‡‡} and Tamara Bavendam^{‡‡}



- × Düşkün Yaşlı AAM hastalar- Ortalama yaş 75,
- × % 71 ek komorbidite, ortalama komorbidite sayısı: 8.6
- × % 34'ünde 11 ayrı komorbidite
- × % 70 – 6 ya da daha fazla ilaç kullanıyor.
- × Ort 4 kez kaçırma /gün- orta. 12 kez miksiyon

DuBeau CE, 2014: Komorbid hastalığı çok olan ort. 75 yaş (65-90) hasta grubunda fesoterodin Güvenli mi?

Table 3. Treatment emergent AEs with an incidence exceeding the placebo rate and occurring in 2% or more of subjects

	No. Placebo (%)	No. Fesoterodine (%)
Subjects with AEs	120 (42.7)	158 (56.2)
Discontinued due to AEs	14 (5.0)	26 (9.3)
Dry mouth*	17 (6.0)	66 (23.5)
Constipation	12 (4.3)	31 (11.1)†
Urinary retention	0	9 (3.2)‡
Diarrhea	7 (2.5)	8 (2.8)
Fatigue	3 (1.1)	8 (2.8)
Dyspepsia	1 (0.4)	7 (2.5)
Headache	5 (1.8)	7 (2.5)
Cough	2 (0.7)	7 (2.5)

• Çalışmayı tamamlama oranları sırası ile % 80 ve % 78.

• Güvenlik ve tolerabilite: ciddi yan etki % 2.8 vs % 2

	No. Placebo (%)	No. Fesoterodine (%)
AEs of special interest:		
Palpitations	2 (0.7)	0
Peripheral edema	6 (2.1)	6 (2.1)
Increased residual urine vol	0	1 (0.4)
Memory impairment	0	2 (0.7)
Somnolence	2 (0.7)	0
Confusional state	0	1 (0.4)

FORTA sınıflandırmasına göre;

Fesoterodin, yaşlı hastalarda en iyi çalışılmış antimuskarinik olarak tanımlanmıştır.

	İlaç adı	Forta sınıflaması ile ilişkili özelliklerin tanımı
FORTA A (vazgeçilmez)		Bu sınıfta tanımlanmış ilaç bulunmamaktadır.
FORTA B (faydalı)	Fesoterodin	Yaşlı hastalarda en iyi çalışılmış antimuskarinik (yaşlılarda kognitif fonksiyonları etkilemediğine, olumlu kognitif profiline ve net etkililiğine dair çok sayıda hastayı içeren çalışmalar).
FORTA C (dikkatli kullanılmalı)	Solifenasin	KV sistemle ilişkili uyarılar, geriatric hastalarda tipik olan kabızlık gibi belirgin antikolinergik yan etkiler, zihinsel bozulma net gösterilmemekle birlikte dikkat edilmesi yönünde uyarı ve pazarlama sonrası bildirimler vardır.
	Tropium	Yeterince çalışılmamakla birlikte zihinsel güvenliliğe ilişkin inandırıcı sonuçlar ve beraberinde BOS ölçümleri vardır. Periferik antikolinergik etkileri diğer antimuskarinikler gibidir ancak QTc etkileri yok gibi görünmektedir.
	Oksibutin (düşük doz, uzatılmış salımlı)	Düşük dozda (uzatılmış salımlı) kullanılırsa antikolinergik yan etki oranı kabul edilebilir düzeydedir, ancak yaşlılarda verisi yetersizdir.
	Darifenasin	KV sistemle ilişkili uyarılar, geriatric hastalarda tipik olan kabızlık gibi belirgin antikolinergik reaksiyonlar, zihinsel bozulma net gösterilmemekle birlikte dikkat edilmesi yönünde uyarı vardır.
	Tolterodin	KV sistemle ilişkili uyarılar, geriatric hastalarda tipik olan kabızlık gibi belirgin antikolinergik reaksiyonlar, 2 çalışmada bildirilen zihinsel bozulmaya ilişkin dikkat edilmesi yönünde uyarı vardır.
FORTA D (kaçınılmalı)	Oksibutin (standart doz, hızlı salımlı)	Yüksek antikolinergik yan etki oranı, KV risk profili, uzatılmış salımlı preparatda bile düşme dahil olmak üzere kanıtlanmış zihinsel/kognitif yan etkiler, yaşlılarda net verilerin yetersizliği (düşük doz uzatılmış salımlı formu FORTA C dir).
	Propiverin	Yüksek antikolinergik yan etki oranı, KV risk profili, net olmayan kognitif yan etkiler, yaşlılarda net verilerin olmaması.

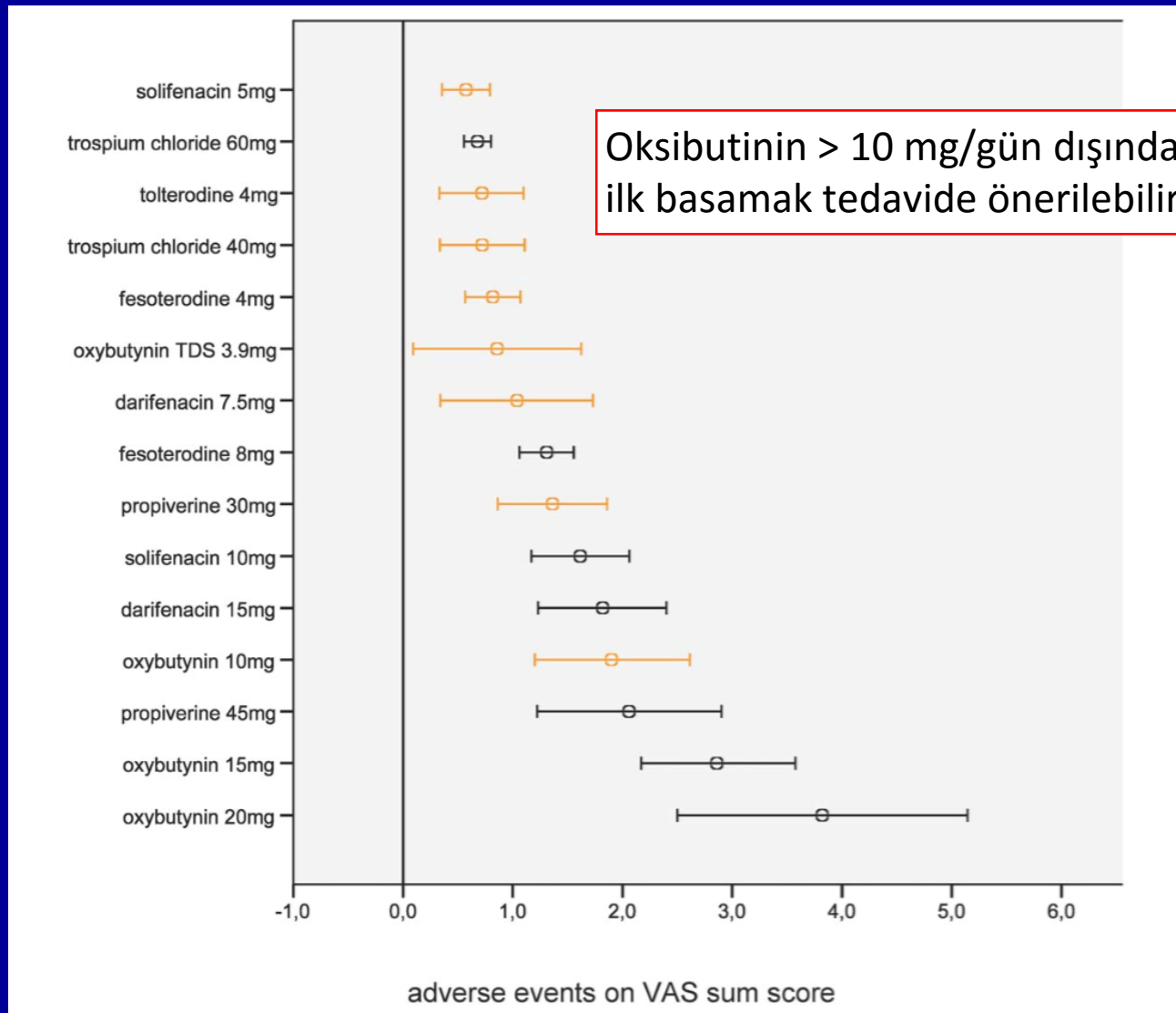
Diğer antimuskarinikler ?



Adverse Event Assessment of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: A Network Meta-Analytic Approach

Thomas M. Kessler^{1,2}, Lucas M. Bachmann^{1*}, Christoph Minder¹, David Löhner¹, Martin Umkehr¹, Holger J. Schünemann³, Alfons G. H. Kessels^{1,4}

- 69 klinik çalışma
- Network meta-analiz
- 26229 hasta
- 7 farklı antimuskarinik (darifenasin, fesoterodine, oksibutinin, propiverine, solifenasin, tolterodine, trospiyum)
- Tüm yan etkiler— yaş, cinsiyet ve tedavi süreleri



Oksibutinin > 10 mg/gün dışında tüm ajanlar ilk basamak tedavide önerilebilir.

Adverse Event Assessment of Antimuscarinics for Treating Overactive Bladder: A Network Meta-Analytic Approach

Thomas M. Kessler^{1,2}, Lucas M. Bachmann^{1*}, Christoph Minder¹, David Löhner¹, Martin Umbehrl¹, Holger J. Schünemann³, Alfons G. H. Kessels^{1,4}

- En çok ağız kuruluğu
 - Göz bulguları plasebo ile aynı
 - SSS yan etkileri 8 hf boyunca minimal
 - Kardiyak yan etki: YOK
-
- Yaş, cinsiyet ve tedavi süresinden bağımsız



Influence of antimuscarinic therapy on cognitive functions and quality of life in geriatric patients treated for overactive bladder

Ece Esin, Ali Ergen, Mustafa Cankurtaran, Burcu Balam Yavuz, Meltem Halil, Zekeriya Ulger, Yusuf Yeşil, Mehmet Emin Kuyumcu, Munevver Ozcan, Eylem Cankurtaran & Servet Ariogul

- Ort. Yaş 73.5 olan toplam 168 geriatric AAM hastası
- Alzheimer ve normal kognitif fonksiyonlu hastalarda
- Tolterodine, oksibutinin, darifenasin ve trospiyumun MMSE
- % 83 iyileşme
- 6 ay sonunda ilacı bırakma %37
- İlacı bırakma en çok oksibutinin ile



Influence of antimuscarinic therapy on cognitive functions and quality of life in geriatric patients treated for overactive bladder

Ece Esin, Ali Ergen, Mustafa Cankurtaran, Burcu Balam Yavuz, Meltem Halil, Zekeriya Ulger, Yusuf Yeşil, Mehmet Emin Kuyumcu, Munevver Ozcan, Eylem Cankurtaran & Servet Ariogul

- Demanslı olgularda antimuskariniklerle MMSE'de değişme YOK.
- Tüm grupta ise yalnızca Darifenasin ile az ancak anlamlı MMSE düşme
- Demans olmayan - önceden demansı olan olgularda da kognitif fonksiyonlarda anlamlı bozulma yok!

FORTA (Fit fOR The Aged) Sınıflaması

A–Kesinlikle
Kullanılmalı

B–Faydalı

C–Dikkatli
Kullanmalı

D–Kullanmaktan
Kaçınılmalı

- FORTA 2008 yılında : 25 araştırmacı
- LUTS-FORTA: 5 Ürolog
- Sonuca etki eden alıřmalar
- İncelenen ve incelenmeyen ajanlar
- LUTS; ileri yařta farklı nedenlerle oluřmakta.

Neye göre analiz?

Drug	Çalışma Sayısı	Yaşlılardaki çalışma sayısı	Toplam hasta sayısı	Yan etki oranı	
FORTA A (indispensable) No drugs identified					
FORTA B (beneficial) Dutasteride	3	2	4,430	3	12 (not assessed in two trials)
Fesoterodine	6	3	2,511	6	60
Finasteride	2	1	3,283	2	12 (not assessed in one trial)
FORTA C (caution) Darifenacin	2	2	421	2	58 (not systematically reported in [23], added from text)
Mirabegron	1	1	1,183	1	56
Oxybutynin (low dose/extended release) Silodosin	1 -	1 -	111 -	1 -	65
Solifenacin	2	2	1,159	2	36
Tadalafil	2	2	558	1	26

Drug	Çalışma Sayısı	Yaşlılardaki çalışma sayısı	Toplam hasta sayısı	Yan etki oranı	
Tamsulosin	2	2	1,121	-	37, not specifically assessed in [s18]
Tolterodine	3	1	643	3	48
Trospium	1	1	178	1	47
FORTA D (avoid) Alfuzosin	1	1	2,121	1	6
Doxazosin	1	1	341	-	42
Oxybutynin (standard dose/immediate release) Propiverine Terazosin	2 - -	1 - -	60 - -	1 - -	73 (dry mouth 86)

Meta-analiz: DEĞİL

**A–Kesinlikle
Kullanılmalı**

B–Faydalı

**C–Dikkatli
Kullanılmalı**

**D–Kullanılmaktan
Kaçınılmalı**

Tamsulosin	2	2	1,121	–	37, not specifically assessed in [s18]
Tolterodine	3	1	643	3	48
Trospium	1	1	178	1	47
FORTA D (avoid) Alfuzosin	1	1	2,121	1	6
Doxazosin	1	1	341	–	42
Oxybutynin (standard dose/ immediate release)	2	1	60	1	73 (dry mouth 86)
Propiverine	–	–	–	–	
Terazosin	–	–	–	–	

A–Kesinlikle
Kullanılmalı

B–Faydalı

C–Dikkatli
Kullanmalı

D–Kullanmaktan
Kaçınılmalı

- Doksazosin çabuk salımlı form: antihipertansif??
- Tamsulosin (Flomax)- TOCAS formu çalışılmamış..
- Terazosinle ilgili çalışma?
- Alfuzosine ait yaşlı hasta kullanımı??

HİÇ BİR ALFA-BLOKER YARARLI DEĞİL!

Doksazosin, Alfuzosin ve Terazosin: KULLANMA!

Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014)

MATTHIAS OELKE¹, KLAUS BECHER², DAVID CASTRO-DIAZ³, EMMANUEL CHARTIER-KASTLER⁴, MIKE KIRBY^{5,6}, ADRIAN WAGG⁷, MARTIN WEHLING⁸

¹Department of Urology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

²Department of Geriatrics and Early Rehabilitation, Helios Hansekllinikum, Stralsund, Germany

³Department of Urology, University Hospital of the Canary Islands, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁴Department of Urology, Pitié-Salpêtrière Academic Hospital, Pierre and Marie Curie Medical School, University Paris 6, Paris, France

⁵Faculty of Health and Human Sciences, University of Hertfordshire, Hertfordshire, UK

⁶Centre for Research in Primary and Community Care, The Prostate Centre London, London, UK

⁷Division of Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁸Clinical Pharmacology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

- > 65 yaş

- ABD'de 65 yaş genç emekli...
- Türkiye'de yaşlı...
- Bangladeş'te düşükün...
- Etyopya: Yok

Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014)

MATTHIAS OELKE¹, KLAUS BECHER², DAVID CASTRO-DIAZ³, EMMANUEL CHARTIER-KASTLER⁴, MIKE KIRBY^{5,6}, ADRIAN WAGG⁷, MARTIN WEHLING⁸

¹Department of Urology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

²Department of Geriatrics and Early Rehabilitation, Helios Hansekllinikum, Stralsund, Germany

³Department of Urology, University Hospital of the Canary Islands, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁴Department of Urology, Pitié-Salpêtrière Academic Hospital, Pierre and Marie Curie Medical School, University Paris 6, Paris, France

⁵Faculty of Health and Human Sciences, University of Hertfordshire, Hertfordshire, UK

⁶Centre for Research in Primary and Community Care, The Prostate Centre London, London, UK

⁷Division of Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁸Clinical Pharmacology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

- Çalışma ve çalışılan ajanlar
 - Hasta grupları standart değil.
 - Operasyon öyküleri, komorbiditeler
 - Eş zamanlı kullanılan ilaçlar

Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014)

MATTHIAS OELKE¹, KLAUS BECHER², DAVID CASTRO-DIAZ³, EMMANUEL CHARTIER-KASTLER⁴, MIKE KIRBY^{5,6}, ADRIAN WAGG⁷, MARTIN WEHLING⁸

¹Department of Urology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

²Department of Geriatrics and Early Rehabilitation, Helios Hansekllinikum, Stralsund, Germany

³Department of Urology, University Hospital of the Canary Islands, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁴Department of Urology, Pitié-Salpêtrière Academic Hospital, Pierre and Marie Curie Medical School, University Paris 6, Paris, France

⁵Faculty of Health and Human Sciences, University of Hertfordshire, Hertfordshire, UK

⁶Centre for Research in Primary and Community Care, The Prostate Centre London, London, UK

⁷Division of Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁸Clinical Pharmacology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

- Tadalafil

- 1 ED, 1 BPH çalışması sonuçları.... C- Careful
Dikkatli kullanım

Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014)

MATTHIAS OELKE¹, KLAUS BECHER², DAVID CASTRO-DIAZ³, EMMANUEL CHARTIER-KASTLER⁴, MIKE KIRBY^{5,6}, ADRIAN WAGG⁷, MARTIN WEHLING⁸

¹Department of Urology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

²Department of Geriatrics and Early Rehabilitation, Helios Hansekllinikum, Stralsund, Germany

³Department of Urology, University Hospital of the Canary Islands, Santa Cruz de Tenerife, Spain

⁴Department of Urology, Pitié-Salpêtrière Academic Hospital, Pierre and Marie Curie Medical School, University Paris 6, Paris, France

⁵Faculty of Health and Human Sciences, University of Hertfordshire, Hertfordshire, UK

⁶Centre for Research in Primary and Community Care, The Prostate Centre London, London, UK

⁷Division of Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁸Clinical Pharmacology, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

ANTICHOLINERGIC SIDE EFFECTS



Hot as a hare

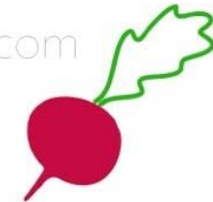


Dry as a bone

sketchymedicine.com



Blind as a bat



Red as a beet



Mad as a hatter

**A–Kesinlikle
Kullanılmalı**

B–Faydalı

**C–Dikkatli
Kullanmalı**

**D–Kullanmaktan
Kaçınılmalı**

FORTA sınıflandırma sistemi

Sınıf A	Kesinlikle kullanılmalı	Kullanılması kaçınılmaz ilaç sınıfı. Endikasyon alanında yaşlılarda etkililik/güvenilirlik oranı yönünden kesin faydası kanıtlanmış.
Sınıf B	Faydalı	Yaşlı hastalarda kanıtlanmış veya açık etkisi gözlenen sınıf. Etkililik veya güvenliliğe ilişkin endişeler de sınırlı.
Sınıf C	Dikkatli kullanılmalı	Yaşlı hastalarda etkililik/güvenlilik profili şüpheli ilaç sınıfı. Hasta çok fazla ilaç kullanıyorsa, faydası yoksa veya yan etki gözleniyorsa kaçınılmalı ya da kullanımı bırakılmalı; yeniden değerlendirilmeli/alternatifleri bulunmalı.
Sınıf D	Kullanmaktan kaçınılmalı	Yaşlı hastalarda kullanmaktan kaçınılması gereken ilaç sınıfı. Yeniden değerlendirilmeli/alternatifleri bulunmalı.

Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of LUTS

Table I. Selected drugs for the long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older people

Drug class (drugs in alphabetical order)	Agent	FORTA class ^a	Number of raters ^b	Consensus coefficient, Round 1 (cut-off 0.800)	Expert ratings on a numerical scale: A = 1, B = 2, C = 3, D = 4 Round 1 (R1) Round 2 (R2) Mean (Mode)
<p>FORTA-A-level (A-bsolute).</p> <p>FORTA B (B-eneficial): dutasteride, fesoterodine and finasteride.</p> <p>FORTA C (C-areful, questionable): darifenacin, mirabegron, extended release oxybutynin, silodosin, solifenacin, tadalafil, tamsulosin, tolterodine ve trospium.</p> <p>FORTA D (D-on't - Avoid) alfuzosin, doxazosin, immediate release oxybutynin, propiverine ve terazosin.</p>					
	immediate release				
	Oxybutynin low dose/extended release	C	4	1.000	3.0; 3
	Propiverine	D	5	0.700	R1: 3.4; 3 R2: 3.8; 4
	Solifenacin	C	5	1.000	3.0; 3
	Tolterodine	C	5	1.000	3.0; 3
	Trospium	C (B)	5	0.800	R 1: 2.4; 2 R 2: 2.6; 3
β_3 -agonist	Mirabegron	C	5	1.000	3.0; 3
PDE5 inhibitor	Tadalafil	C	5	0.900	2.8; 3