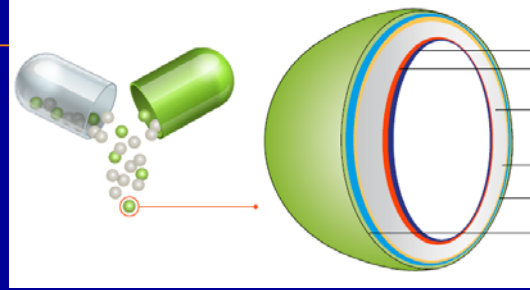


Uzun Salınımlı İlaç formları Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Fayda Sağlıyor mu?



Prof. Dr. Rahmi ONUR
Marmara Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı
İstanbul

AAM – ANTİMUSKARİNİK AJANLAR

Oxybutynin
Tolterodine
Propiverin
Trospium chloride
Solifenacin
Darifenacin
Fesoterodine

KANIT

Evidence summary

All formulations of Fesoterodine, Oxybutynin, Propiverine, Solifenacin, Tolterodine, Darifenacin and Trospium, provide a significantly better rate of cure or improvement of UUI compared to placebo.

All formulations of Fesoterodine, Oxybutynin, Propiverine, Solifenacin, Tolterodine, Darifenacin and Trospium, result in higher rates of dry mouth compared to placebo.

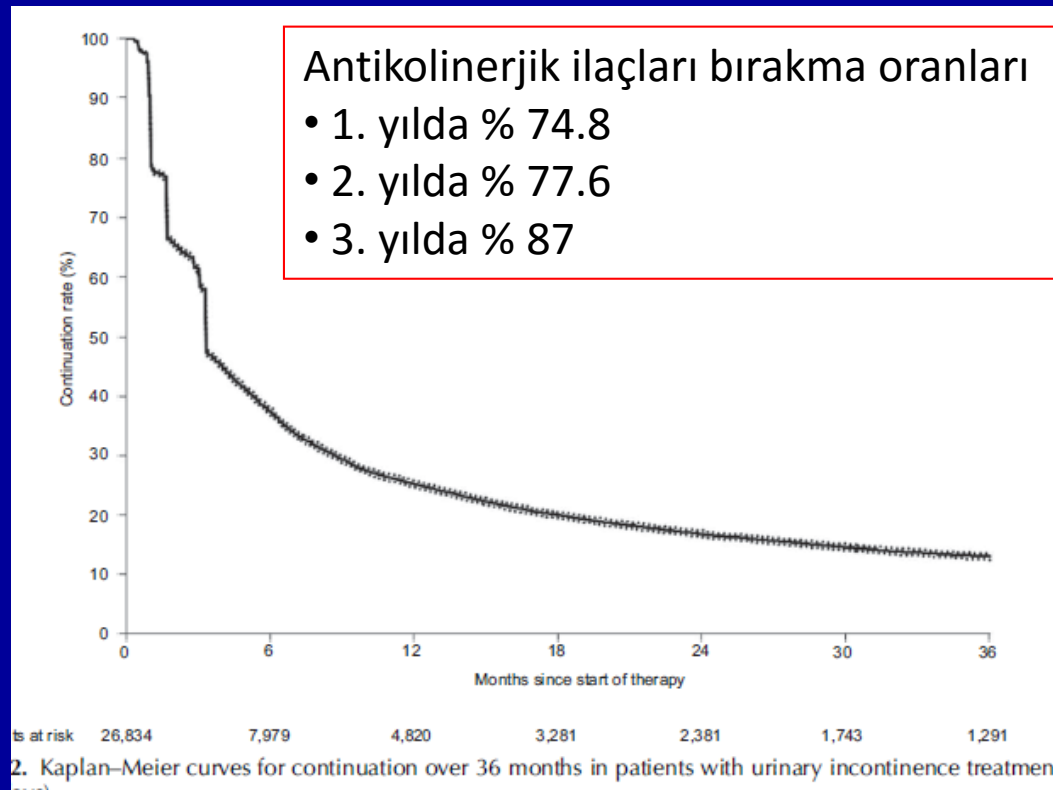
LE

1a

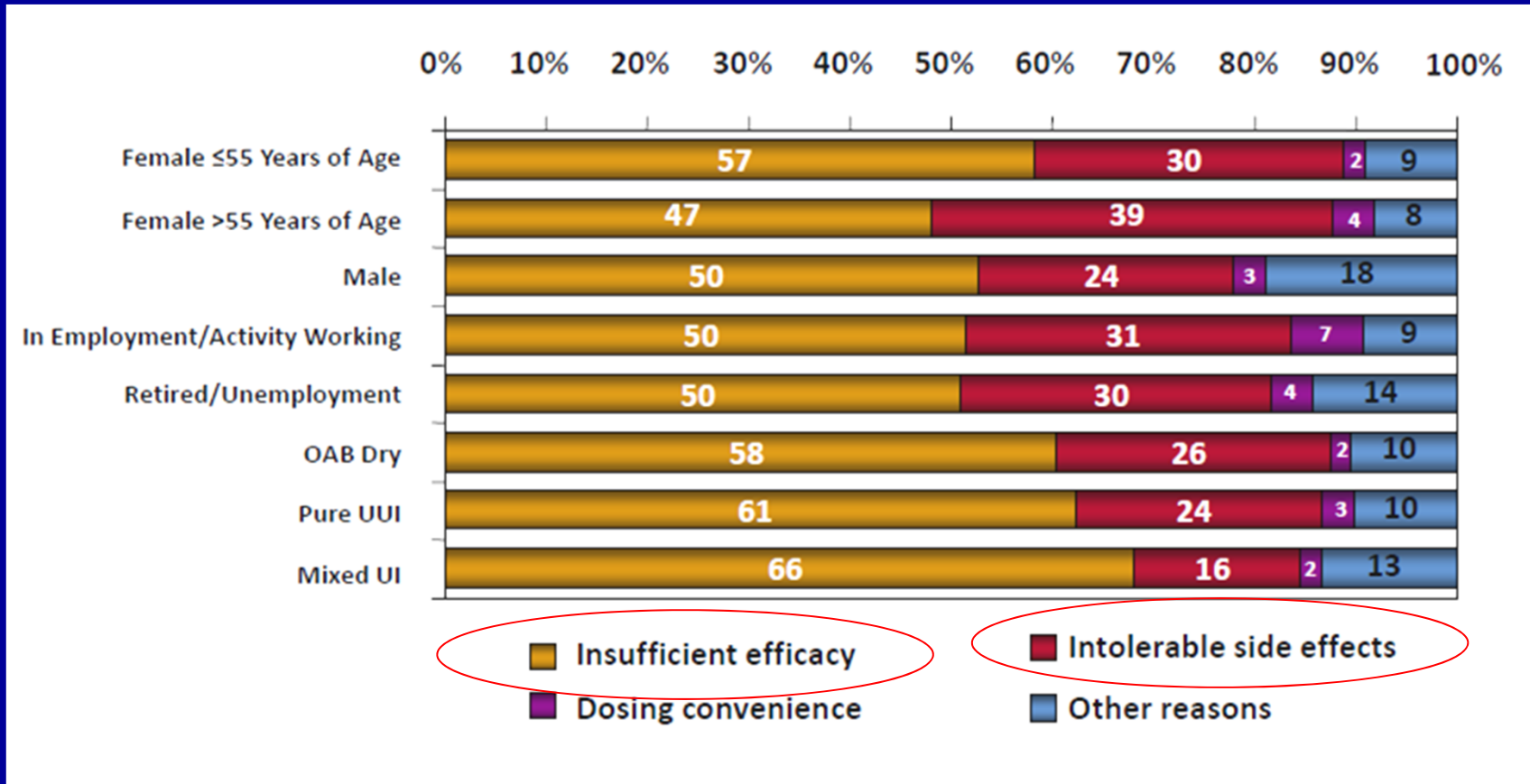
1b

Discontinuation of Treatment Using Anticholinergic Medications in Patients With Urinary Incontinence

Matthias Kalder, MD, PhD, Konstantinos Pantazis, MD, Konstantinos Dinas, MD, PhD,



Antimuskarinik tedavi neden terkediliyor?



FARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇİMİNDE NELERE DİKKAT EDİLMELİ?

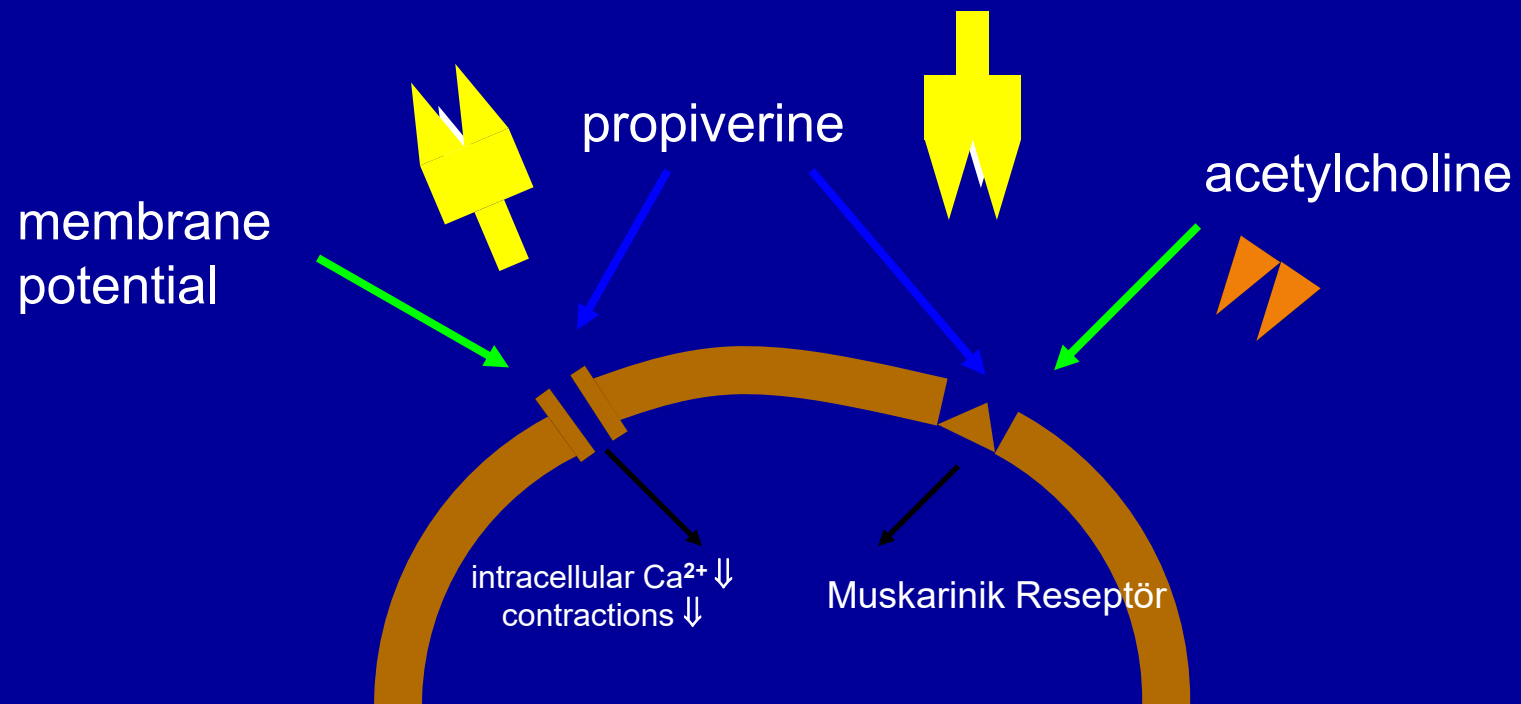
Etkinlik
Yan etki azlığı



- Farklı etki mekanizmaları
- Doz artışı, esnek doz
- M3 selektivitesi
- Günde tek doz kullanım- tedaviye uyum
- Yemeklerden bağımsız alınma - biyoyararlanım
- Daha az doz, daha az yan etki ile uzun süre kullanım ve daha iyi cevap

KARMA ETKİ

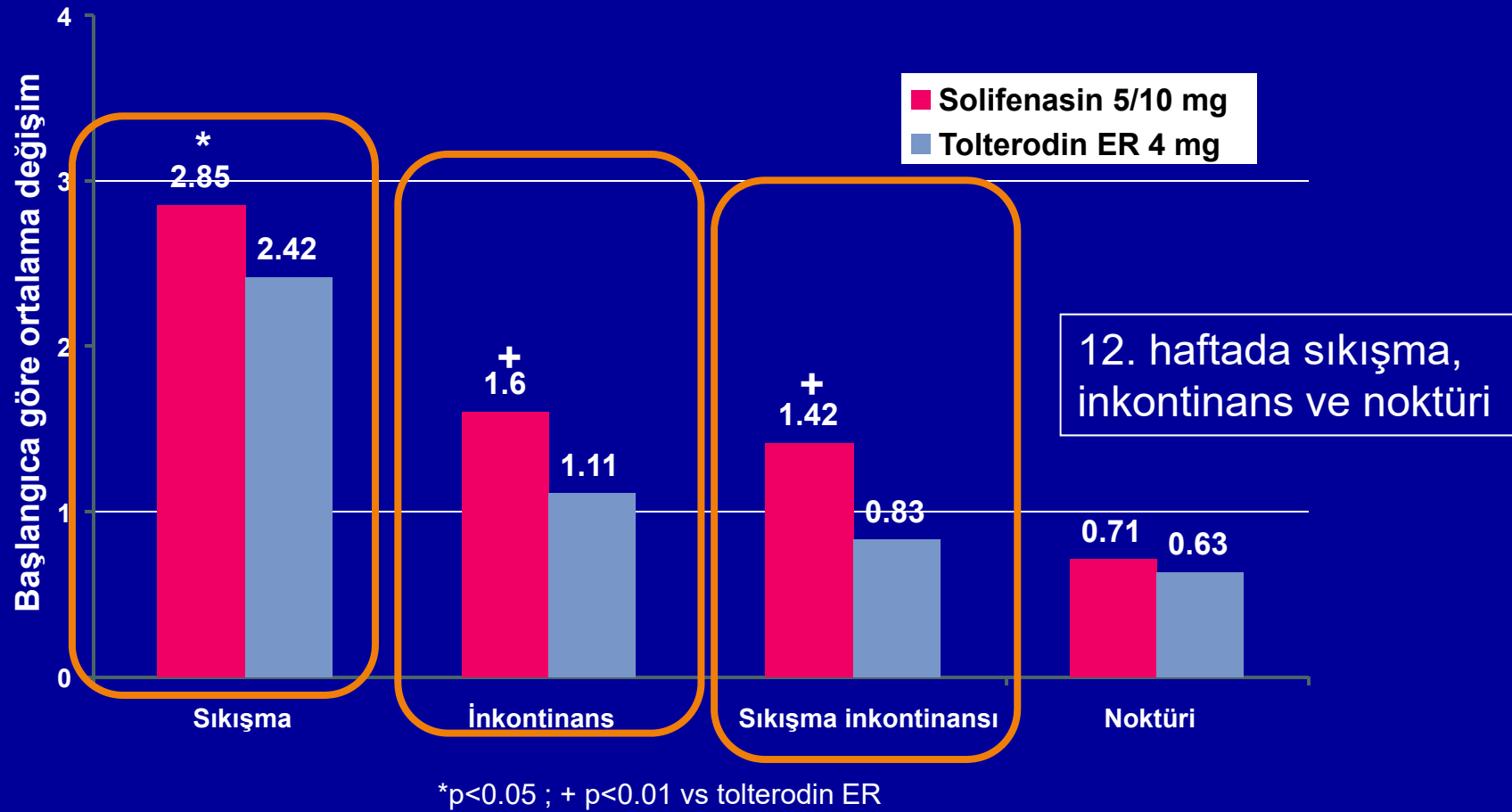
Antikolinerjik ve Ca antagonistik



SPAZMOLİTİK ETKİ

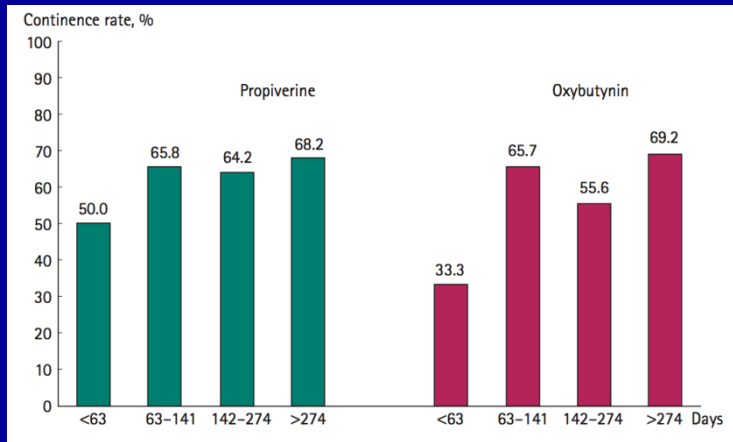
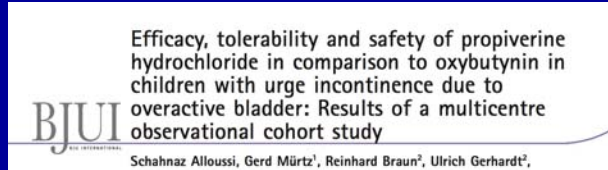
ANTİKOLİNERJİK ETKİ

Esnek doz antikolinerjik uygulaması



Başlangıca göre ortalama değışme/24 saat

ÇOCUKLARDA OKSİBUTİNİN VS PROPİVERİN



- Oksibutinin: erişkin doz
Propiverin: Çocukta önerilen dozun yarısı
- Daha düşük dozla aynı ya da **daha fazla etki**
- International Consultation on Incontinence: 1B/C- tüm antikolinerjikler içerisinde en üst düzey öneri

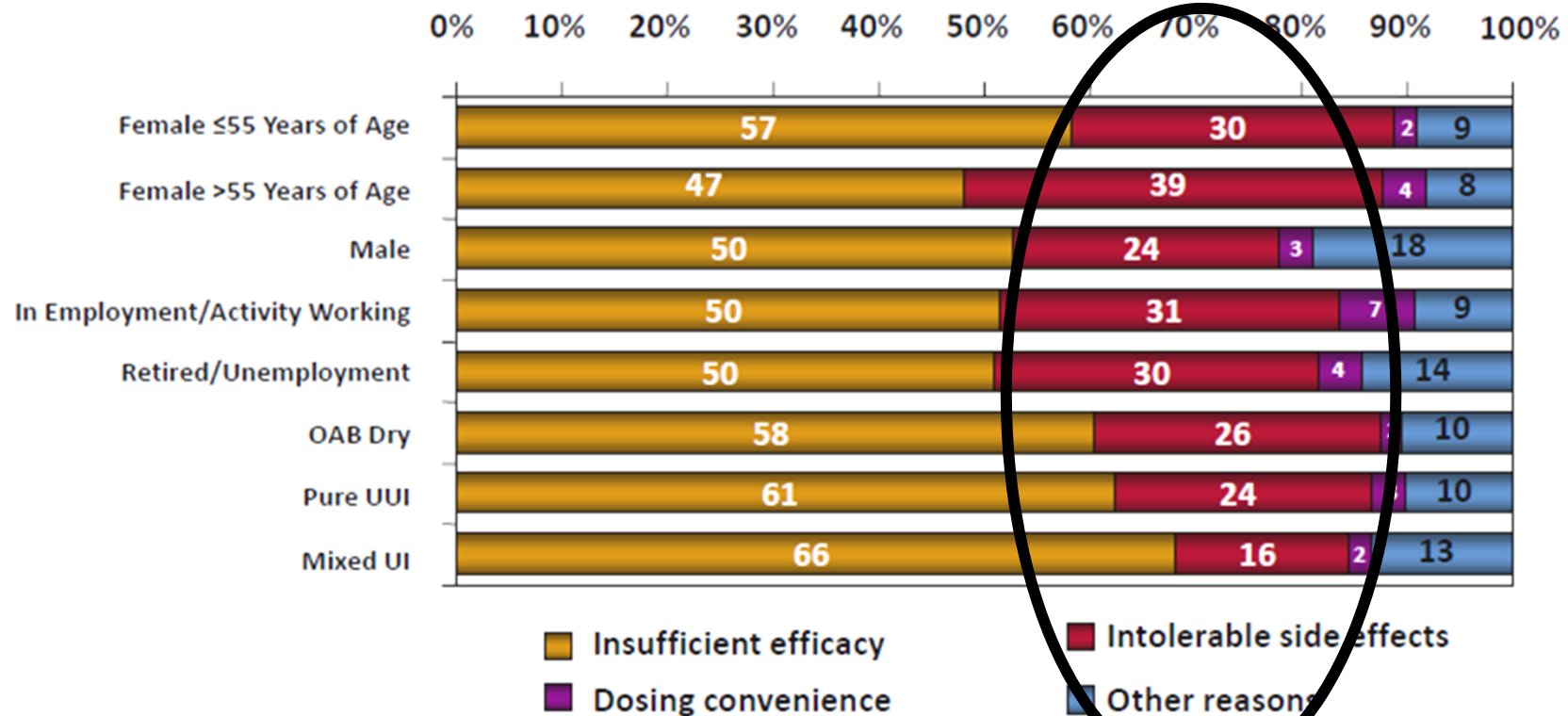
**DAHA DÜŞÜK DOZLA AYNI YA
DA DAHA ÜSTÜN ETKİ**

Terapötik endikasyonlar

Propiverin, gerek idiyopatik detrüsör aşırı aktivitesi (aşırı aktif mesane) gerekse omurilik yaralanmalarına bağlı *nörojenik detrüsör aşırı aktivitesi* (detrüsör hiperrefleksi),

örneğin transvers lezyon paraplejisi olan hastalarda ani idrar sıkışması ve sık idrara çıkma ve/veya idrar tutamama problemlerinin tedavisinde endikedir.

Antimuskarinik tedavi neden terkediliyor?



Drug	No. of Studies	Patients	Relative risk (95% CI) (of curing UI)	Number needed to treat (95% CI) (to achieve one cure of UI)
Cure of incontinence				
Fesoterodine	2	2465	1.3 (1.1-1.5)	8 (5-17)
Oxybutynin (includes IR)	4	992	1.7 (1.3-2.1)	9 (6-16)
Propiverine (includes IR)	2	691	1.4 (1.2-1.7)	6 (4-12)
Solifenacin	5	6304	1.5 (1.4-1.6)	9 (6-17)
Tolterodine (includes IR)	4	3404	1.2 (1.1-1.4)	12 (8-25)
Trospium (includes IR)	4	2677	1.7 (1.5-2.0)	9 (7-12)
Discontinuation due to adverse events				
			Relative Risk (95% CI) (of discontinuation)	NNT (95% CI) (of one discontinuation)
Darifenacin	7	3138	1.2 (0.8-1.8)	
Fesoterodine	4	4433	2.0 (1.3-3.1)	33 (18-102)
Oxybutynin (includes IR)	5	1483	1.7 (1.1-2.5)	16 (8-86)
Propiverine (includes IR)	2	1401	2.6 (1.4-5)	29 (16-27)
Solifenacin	7	9080	1.3 (1.1-1.7)	78 (39-823)

Evidence summary

More than half of patients will stop antimuscarinic agents within the first 3 months because of ineffectiveness, adverse events and cost.

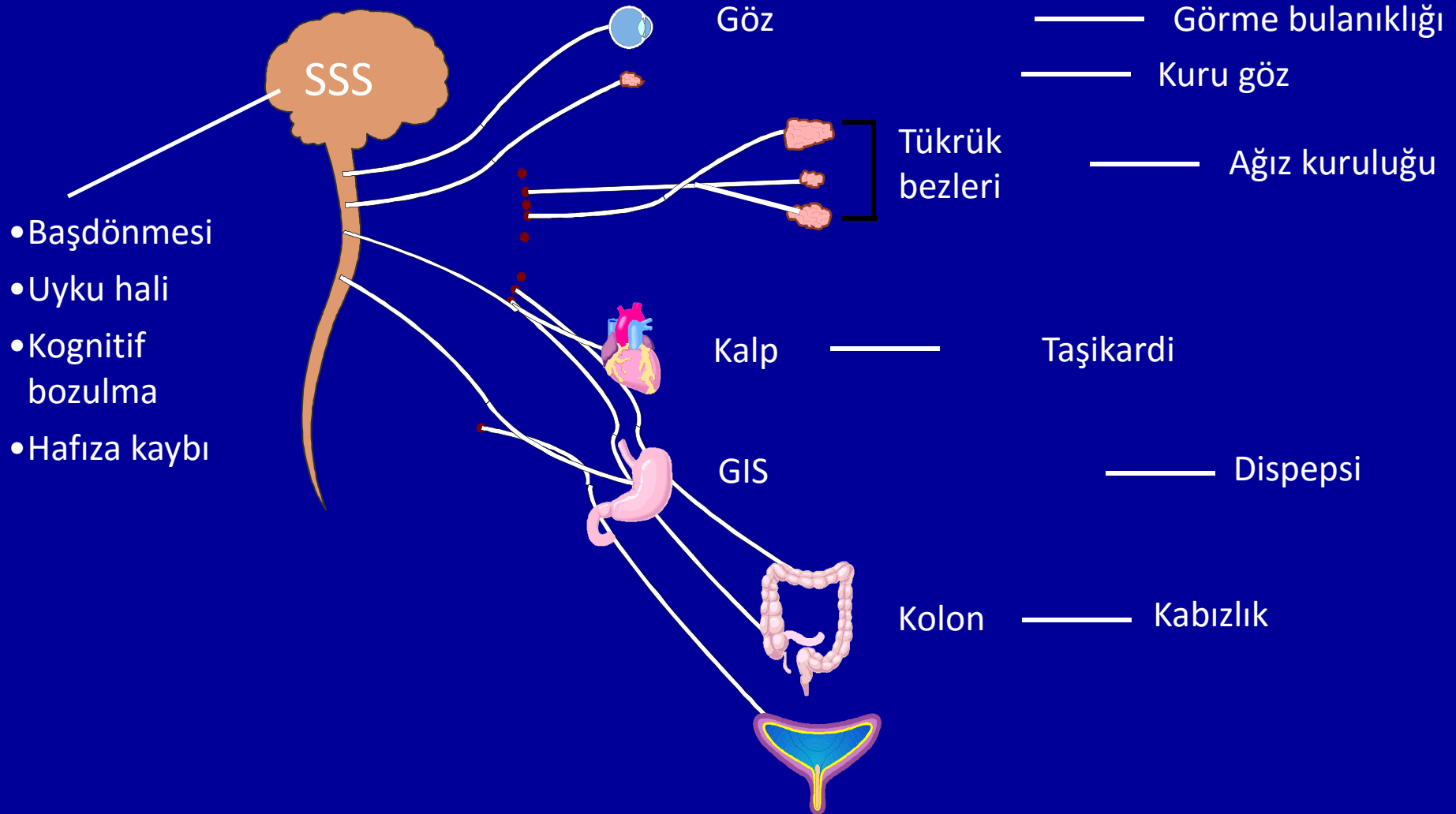
LE

2



EAU guidelines 2015

ANTİKOLİNERJİKLER VE YAN ETKİLER



Abrams P, Wein AJ. *The Overactive Bladder— A Widespread and Treatable Condition*. 1998.

Yan etkileri azaltmak

- M3 selektivitesi
- Stabil plazma konsantrasyonu
(Tek doz, sürekli salım,uzatılmış salım, uzun yarılanma ömrü)
- **Yemeklerden bağımsız alınma - biyoyararlanım**
- Farklı yollarla uygulama (transdermal- vajinal ring)

Evidence summary	LE
There is no consistent evidence that one antimuscarinic drug is superior to an alternative antimuscarinic drug for cure or improvement of UUI.	1a
The ER formulation of oxybutynin is superior to the ER and IR formulations of tolterodine for improvement of UUI.	1b
Solifenacin is more effective than tolterodine IR for improvement of UUI.	1b
-Uzun salınlı ya da günde tek doz formlar daha iyi tolere edilmekte!	
- Yüksek doz antimuskarinikler öncül formlardan daha etkin, ama daha çok yan etki!	
Transdermal oxybutynin (patch) is associated with lower rates of dry mouth than oral antimuscarinic drugs, but has a high rate of withdrawal due to skin reaction.	1b
Oxybutynin IR or ER shows higher rates of dry mouth than the equivalent formulation of tolterodine.	1a
There is no evidence that any particular antimuscarinic agent is superior to another for improvement in QoL.	1a

ANTİMUSKARİNİK TEDAVİ DEVAMLILIĞI

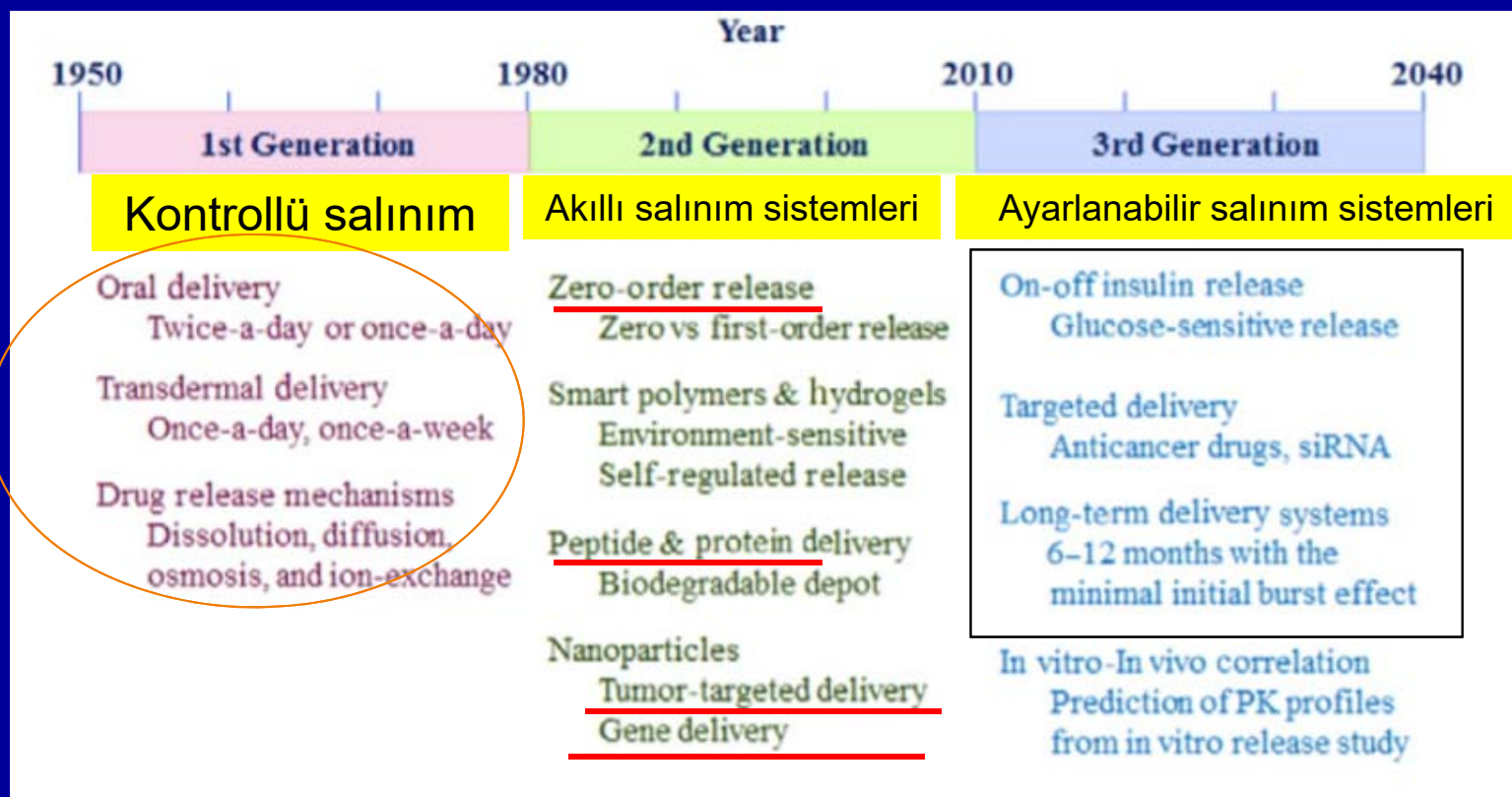
- Hastaların %50 sinden fazlası tedaviyi 2. aydan sonra bırakıyor.



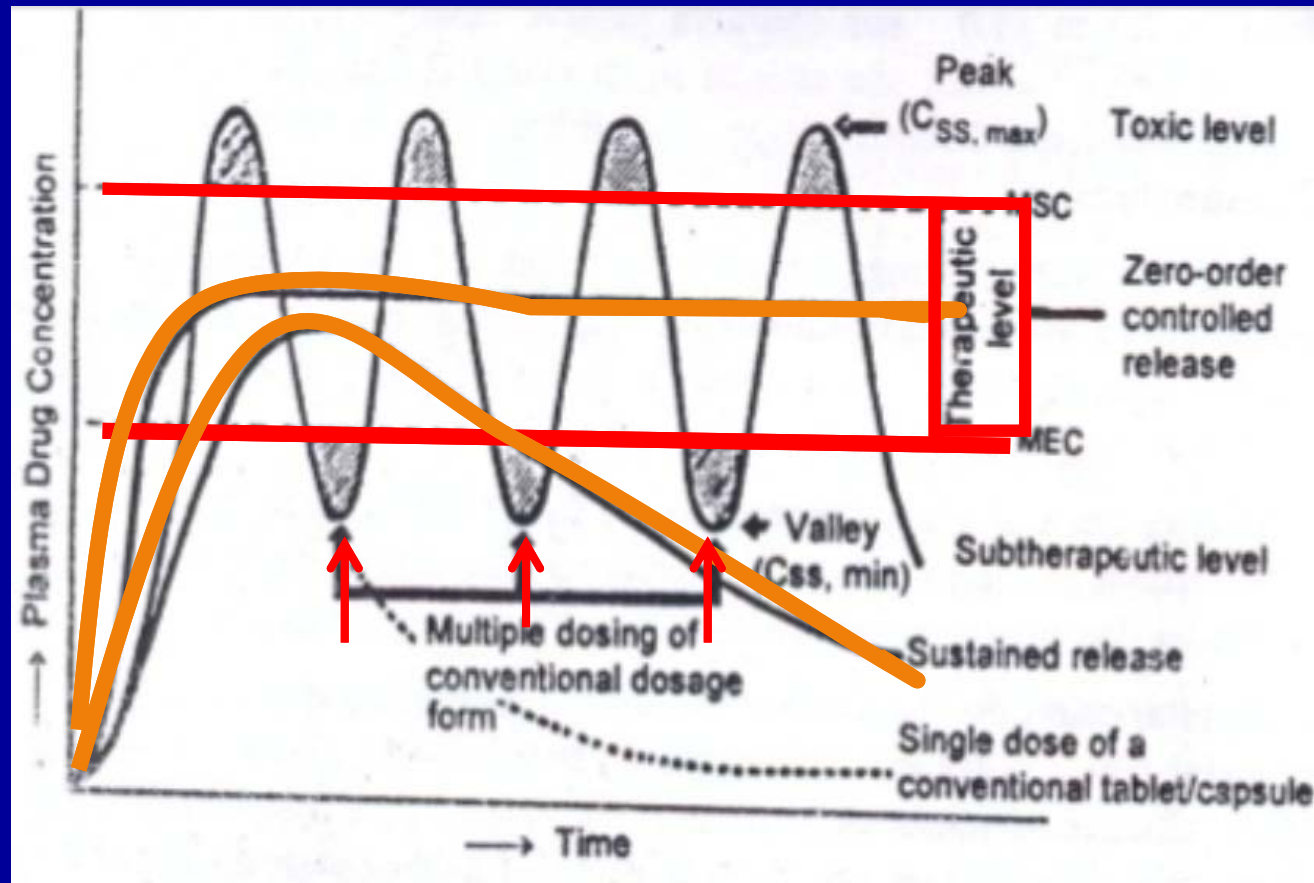
TEDAVİ DEVAMLILIĞI için HASTA UYUMU çok önemli

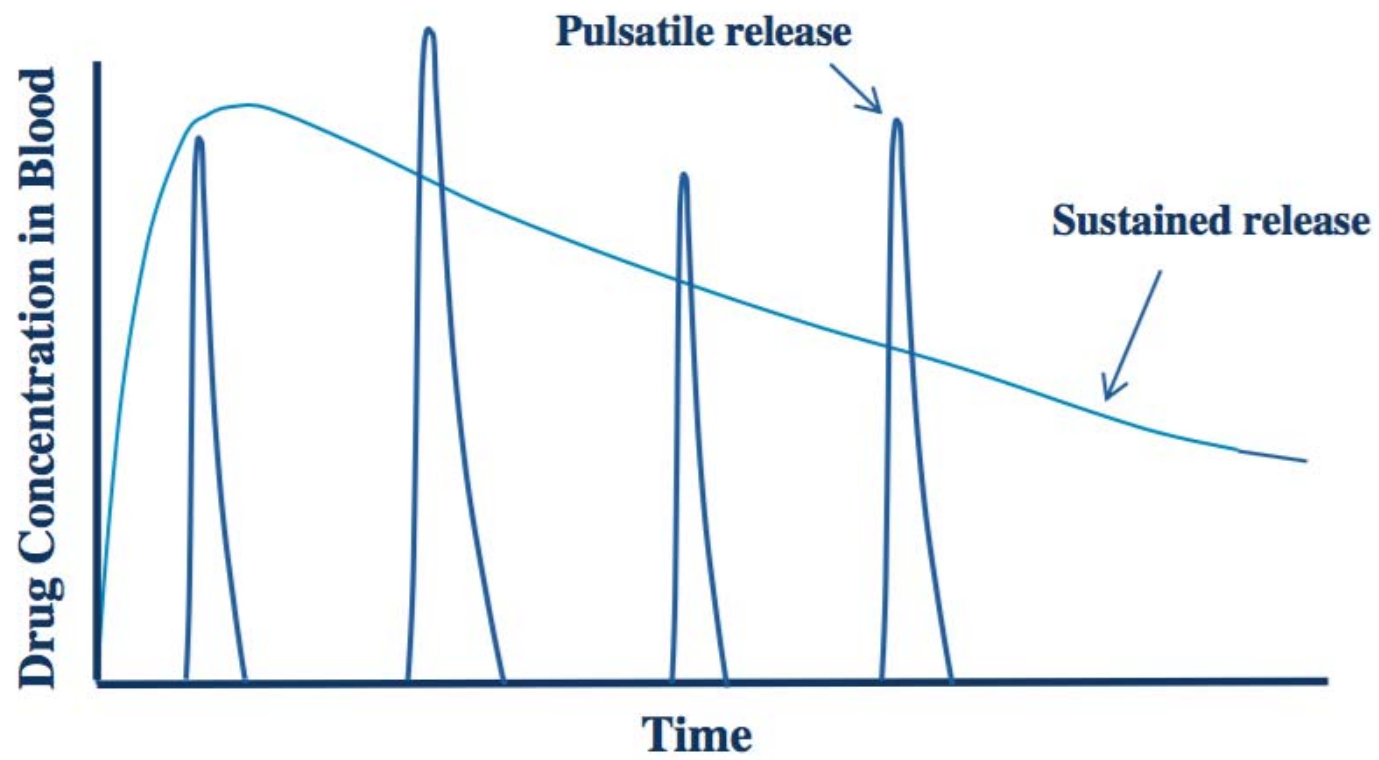


TEK DOZ KULLANIM



Plazma ilaç düzeyi ve zaman ilişkisi



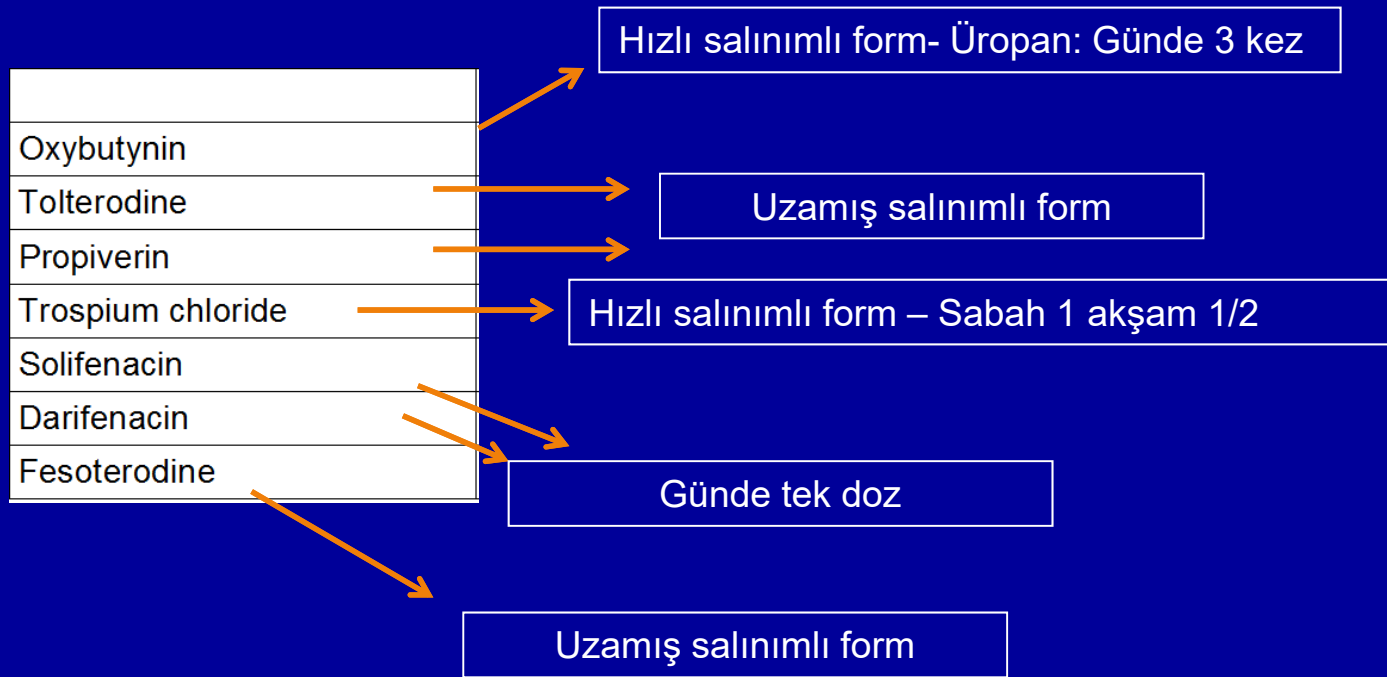


Avantajlar

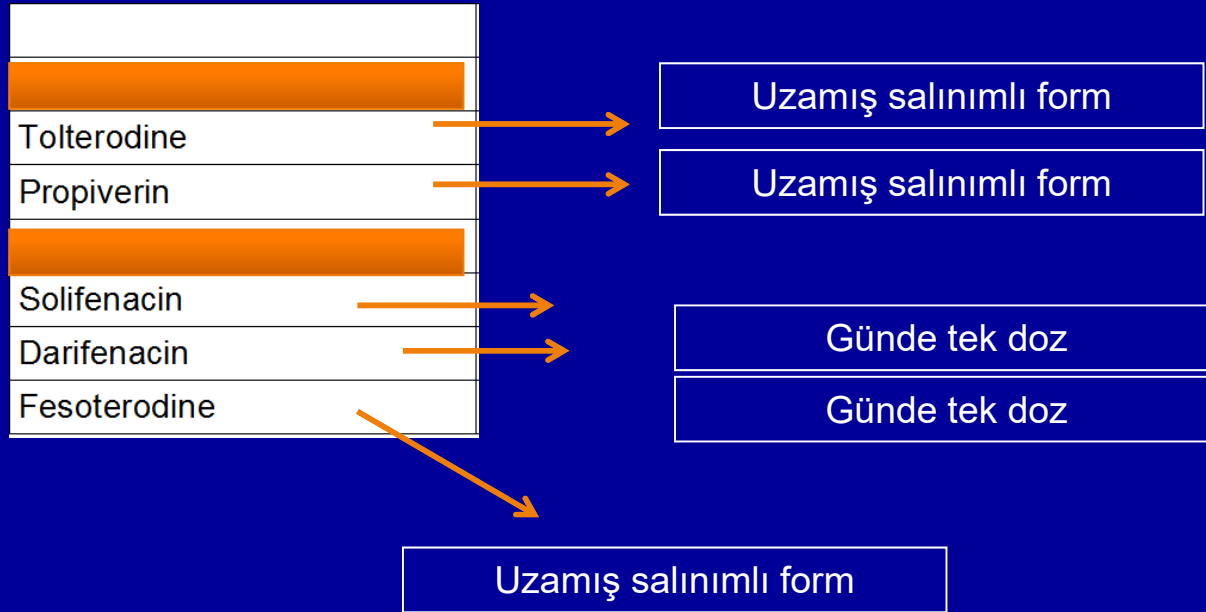
- Azalmış GIS yan etkiler
- Azalmış ilaç uygulama sıklığı
- Daha iyi hasta toleransı
- Plazma ilaç düzeyinde daha az dalgalanma
- Daha tutarlı ilaç etkinliği

Artmış etkinlik/güvenlik oranı

UZAMIŞ SALINIMLI, KONTROLLÜ SALINIMLI YA DA TEK DOZ – ANTİMUSKARİNİK AJANLAR



UZAMIŞ SALINIMLI, KONTROLLÜ SALINIMLI YA DA TEK DOZ – ANTİMUSKARİNİK AJANLAR



Hızlı salım :

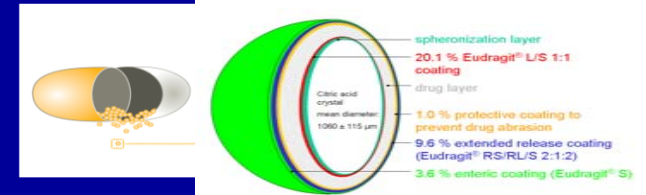


- pH bağımlı çözünürlük
- ince ve kalın barsak yüksek pH ----- çözünürlüğü azalmakta
- biyoyararlanımda azalma, yan etkide artma

Uzatılmış salım

Propiverin SR Asit Kontrollü Uzatılmış Salınım Sistemi
(The Acid Controlled Extended Release System) (ACES)

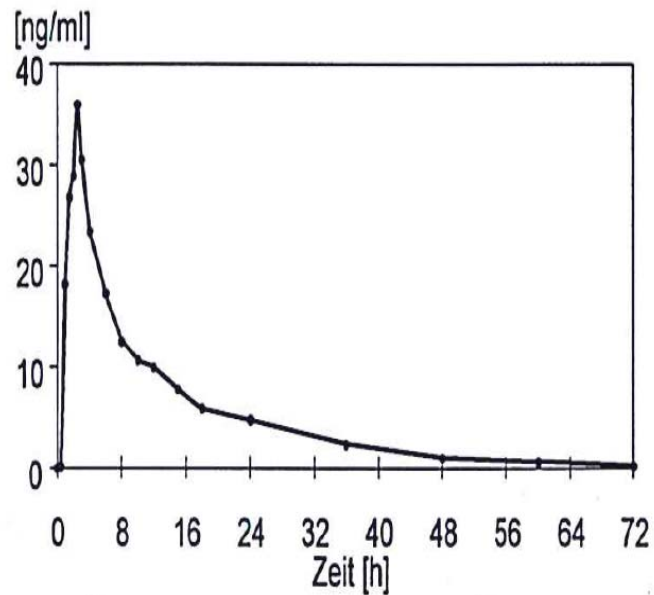
: yüksek ilaç çözünürlüğü



Etkin maddenin pH bağımsız salınım sistemi zaman içinde ilacın sabit oranda salınmasını garanti eder.

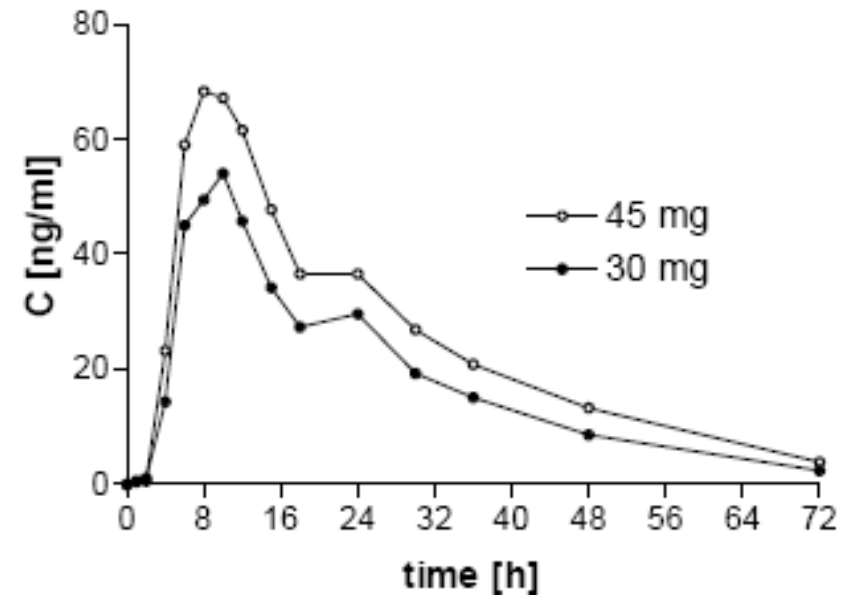
Uzamış salım geliştirmekteki amaç

Propiverin draje
(15 mg)



$T_{\max}$: 2.3 s

Propiverin SR kapsül
(Günde tek doz)



SR 30 mg:

$T_{\max}$: 9.9 s

Biyoyararlanım: Propiverin yiyeceklerden bağımsız etki

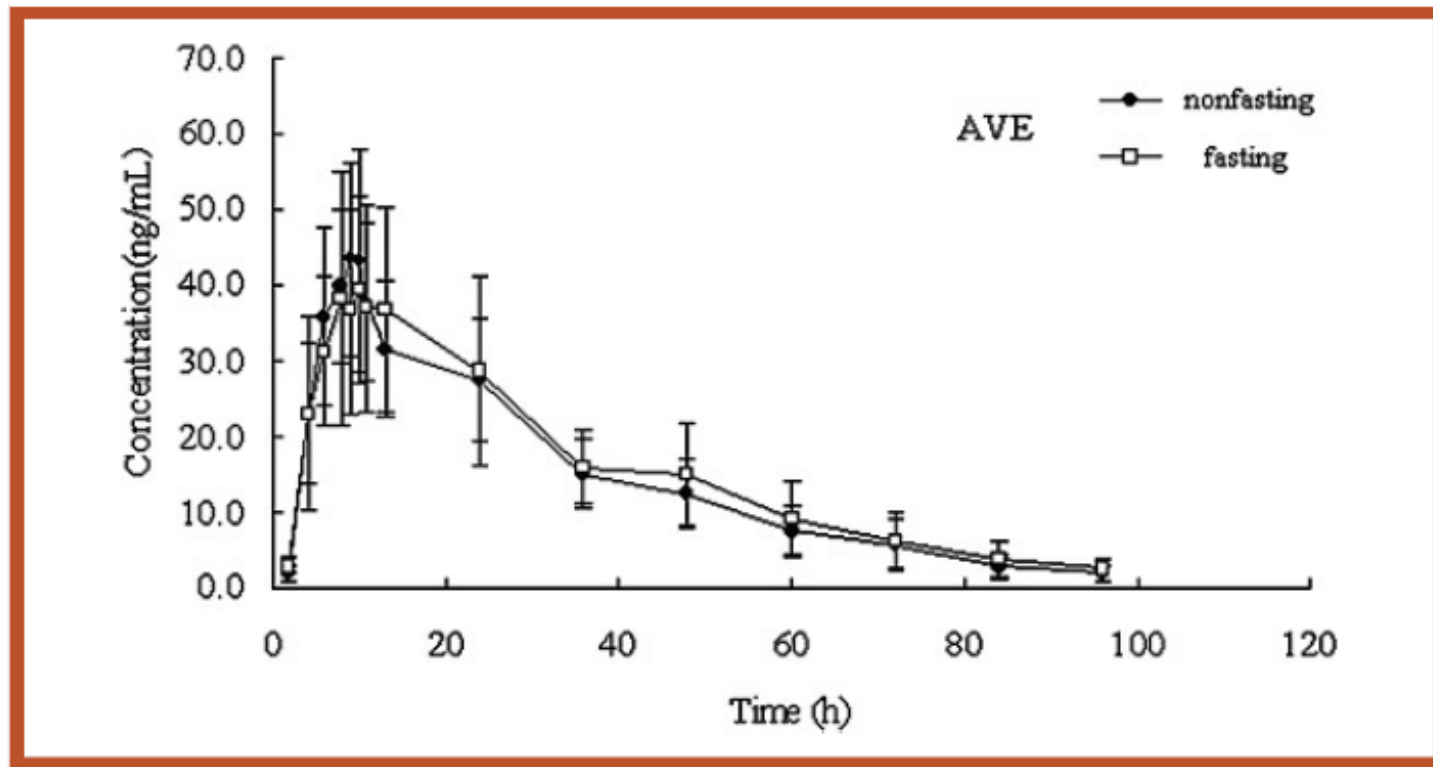
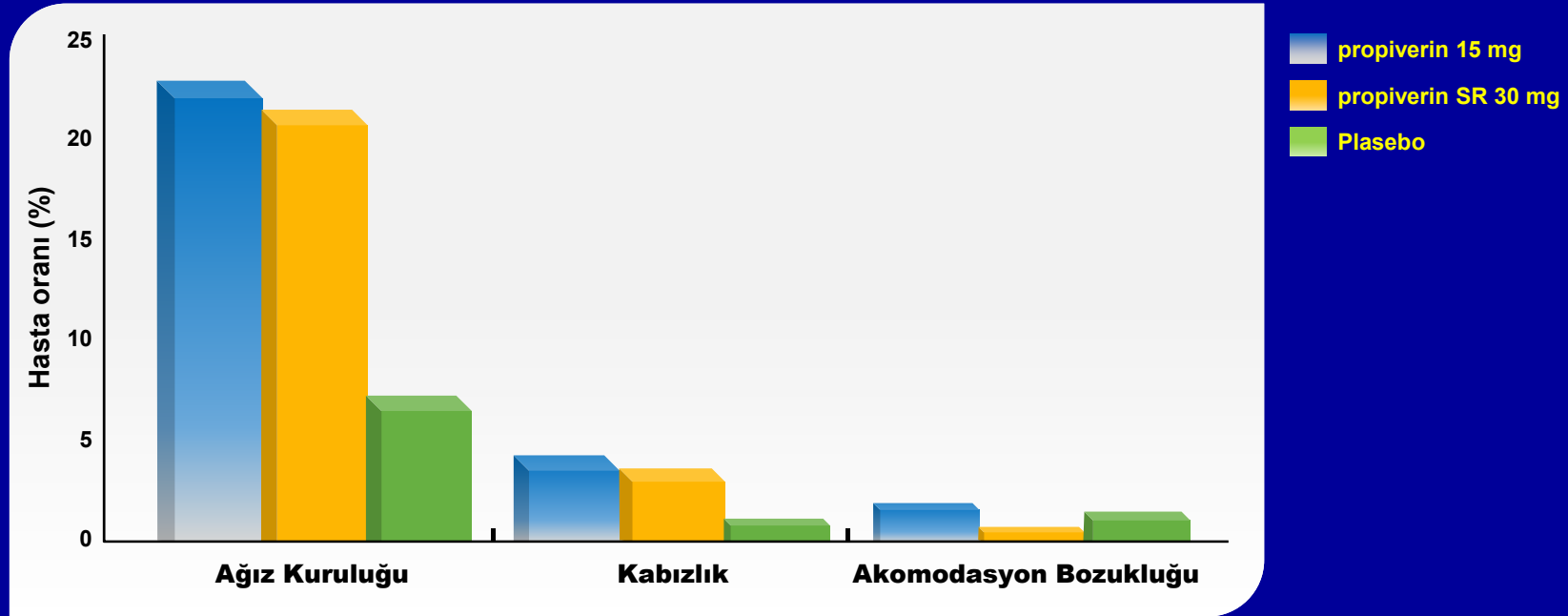


Fig. 2 Mean plasma concentration-time curves of propiverine hydrochloride following an oral dose of 30 mg under nonfasting and fasting conditions.

Yan etkilerde azaltma

**Antikolinerjik yan etkilerin görölme oranı,
Propiverin SR 30 mg ile daha düşük.**

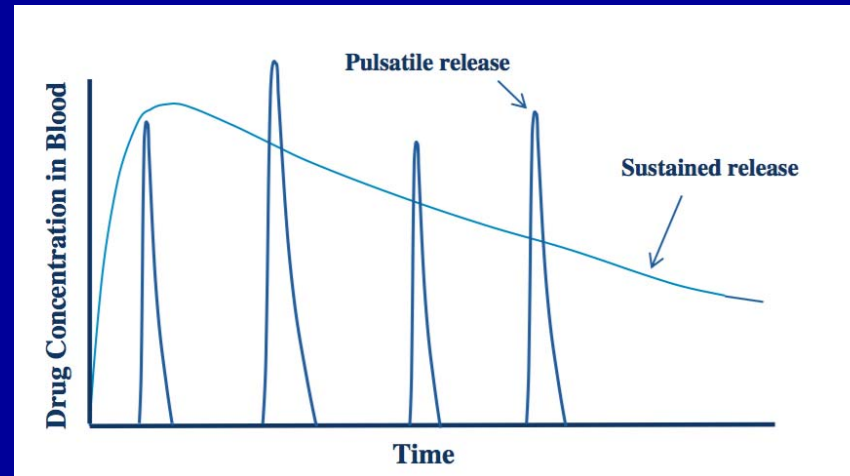


**Uzun Salınlımlı İlaç formları Aşırı Aktif Mesane
Tedavisinde Etkinliğı Artırıyor mu?**

Pharmacokinetics of Once-Daily Trosipium Chloride 60 mg Extended Release and Twice-Daily Trosipium Chloride 20 mg in Healthy Adults

Nova Silver, RN, Bobby Sandage, PhD, LuAnn Sabounjian, BSN, Ute Schwiderski, PhD, James Shipley, MD, and Mark Harnett, MS

- Uzamış salınımlı trospiyum formu ile etkinlik aynı
- Ancak ağız kuruluğu % 21.8'den %12.9'a düşmekte



Clin Ther. 2004 Jul;26(7):1026-36.

A randomized, double-blind, parallel-group comparison of controlled- and immediate-release oxybutynin chloride in urge urinary incontinence.

Barkin J¹, Corcos J, Radomski S, Jammal MP, Miceli PC, Reiz JL, Harsanyi Z, Darke AC; UROMAX Study Group.

METHODS: In this multicenter, double-blind trial, patients with UI (≥ 7 episode/wk) and frequency (≥ 8 micturitions/d) were randomized to CR or IR oxybutynin for 6 weeks. Patients initiated treatment at 15 mg/d and the dose was adjusted (in 5-mg/d increments) over 2 weeks according to tolerability. Efficacy (UI episodes, voids, absorbent pads used, urgency, and volume voided per micturition) was assessed during the final 2 weeks of treatment. Tolerability was assessed by evaluating adverse events and treatment withdrawals.

RESULTS: Of the 125 patients randomized, 94 (75%) were evaluable for efficacy; tolerability was assessed in all patients. In the CR group, 48 patients (91%) were women and 5 (9%) were men; the mean (SD) age was 58.0 (12.4) years (range, 26-78 years). In the IR group, 37 patients (90%) were women and 4 (10%) were men; the mean (SD) age was 60.6 (14.8) years (range, 26-83 years). Both CR and IR oxybutynin significantly reduced the mean number of total UI episodes per week (both $P < 0.001$ vs baseline). Both treatments produced equivalent reductions in mean voiding frequency and urinary urgency (all $P < 0.001$ vs. baseline). Significantly more patients rated CR oxybutynin tolerable on the initial dose of 15 mg/d ($P = 0.020$) and completed the study at a dose of ≥ 15 mg/d ($P = 0.018$). Dry mouth was the most common adverse event, reported by 68% and 72% of patients in the CR and IR oxybutynin groups, respectively.

- Hızlı salınım vs uzamış salınımlı Oksibutinin etkinlik aynı
- Uzamış salınımlı form ile tolerabilitede anlamlı artış

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and tolerability of propiverine hydrochloride extended-release compared with immediate-release in patients with neurogenic detrusor overactivity

M Stöhrer¹, G Mürtz², G Kramer³, W Warnack⁴, G Primus⁵, V Jinga⁶, A Manu-Marin⁷, N Calomfirescu⁸ and G Strugala²

	<i>Immediate-release</i> (N = 33)		<i>Extended-release</i> (N = 33)		<i>Total</i> (N = 66)
Randomised	33 (100)		33 (100)		66 (100)
Included in safety population	33 (100)		33 (100)		66 (100)
Excluded from ITT	1 (3)		0 (0)		1 (2)
<i>MedDRA system organ class preferred term, n (%)</i>	<i>Immediate-release</i>		<i>Extended-release</i>		
	<i>Overall</i>		<i>Overall</i>		
	<i>Related^b</i>		<i>Related^b</i>		
<i>All patients</i>	N = 33		N = 33		
Any adverse event	16 (48)	14 (42)	12 (36)	12 (36)	

Table 4 Urodynamic and clinical parameters of the per protocol population

Endpoint	Category	Statistic	Immediate-release (N = 29)	Extended-release (N = 31)
Reflex volume (ml)	Baseline (V1)	Mean (s.d.)	100.9 (74.4)	89.8 (61.4)
		Median	89.0	88.0
	Follow-up (V2)	Mean (s.d.)	202.9 (112.1)	180.3 (104.7)
		Median	213.0	161.0
	V2 – V1	Mean (s.d.)	102.0 (85.2)	90.5 (92.1)
		Median	103.0	78.0
	Student's <i>t</i> -test <i>P</i> -value		<0.0001	<0.0001
ANCOVA <i>P</i> -value		0.59		
V2 – V1 (%)		+ 101%	+ 101%	
Leak point volume (ml)	Baseline (V1)	Mean (s.d.)	124.1 (75.3)	106.7 (54.6)
		Median	120.0	95.0
	Follow-up (V2)	Mean (s.d.)	228.6 (111.3)	204.3 (101.7)
		Median	250.0	173.0
	V2 – V1	Mean (s.d.)	104.4 (74.8)	97.5 (87.7)
		Median	105.0	86.0
	Student's <i>t</i> -test <i>P</i> -value		<0.0001	<0.0001
ANCOVA <i>P</i> -value		0.78		
V2 – V1 (%)		+84.2%	+91.5%	
Maximum detrusor pressure (cmH ₂ O)	Baseline (V1)	Mean (s.d.)	66.1 (42.3)	67.0 (31.1)
		Median	59.0	63.0
	Follow-up (V2)	Mean (s.d.)	42.4 (25.4)	43.7 (24.5)
		Median	42.0	42.0
	V2 – V1	Mean (s.d.)	–23.8 (41.2)	–23.3 (27.2)
		Median	–20.0	–20.0
	Student's <i>t</i> -test <i>P</i> -value		0.0043	<0.0001
ANCOVA <i>P</i> -value		0.86		
V2 – V1 (%)		–35.9%	–34.8%	
Incontinence (N; %)	Baseline (V1)		23 (79)	25 (81)
	Follow-up (V2)		19 (66)	13 (42)
	Student's <i>t</i> -test <i>P</i> -value		0.125	0.0005
	ANCOVA <i>P</i> -value		0.041	
	V2 – V1 (%)		–14	–39

RESEARCH

Persistence, Adherence, and Switch Rates Among Extended-Release and Immediate-Release Overactive Bladder Medications in a Regional Managed Care Plan

Anna O. D'Souza, PhD; Michael J. Smith, PhD, RPh; Lesley-Ann Miller, PhD; Joseph Doyle, RPh, MBA; and Rinat Ariely, MS, MBA

Characteristics of Index OAB Therapy

	Total	tol-ER (N = 454)	oxy-ER (N = 249)	tol-IR (N = 306)	oxy-IR (N = 108)	Test Statistic (P Value ^a)
<u>Persistence on index Rx</u>	13.2% (148)	15.0% (68)	15.3% (38)	11.4% (35)	6.5% (7)	7.23 ^b (0.050)
Days to non-persistence						
Median	31.0	33.0	34.0	32.0	0.0	11.82 ^c (0.010)
Mean	90.5	97.5	97.8	84.2	61.0	
Refilled index Rx						
Yes	55.5%	57.3%	60.6%	53.9%	40.7%	13.08 ^b
No	44.5%	42.7%	39.4%	46.1%	59.3%	(0.004)
<u>Switch rate</u>	13.3% (149)	9.9% (45)	16.5% (41)	13.7% (42)	19.4% (21)	10.24 ^b (0.020)
<u>Adherence</u> MPR $\geq$ 0.8	30.3% (338)	35.2% (160)	36.1% (90)	23.5% (72)	14.8% (16)	28.20 ^b (< 0.001)

Uzun Salınlımlı İlaç formları Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Etkinliğı Artırıyor mu?

ETKİNLİK KISA DÖNEMDE ARTMIYOR!

YAN ETKİ DAHA AZ!

Uzun Salınlı İlaç formları Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Fayda Sağlıyor mu?

- EVET, SAĞLIYOR!
- Daha az yan etki ile ilaç kullanımı ve etkinlik
- Günde tek doz kullanım ile tedaviye uyum
- Daha uzun süre kullanım ile uzun sürede etkinliğin artması

HANGİ ANTİMUSKARİNİK ?

Oxybutynin
Tolterodine
Propiverin
Trospium chloride
Solifenacin
Darifenacin
Fesoterodine

- İlaç seçimi:
 - hasta profili
 - daha önce kullandığı antimuskarinik,
 - geçmişte karşılaşılan yan etkiler
 - yan etkilerin gelişiminde hastaya bağlı faktörler örn. komorbiditeler, kullanılan diğer ilaçlar,

ANTİKOLİNERJİK KULLANIMI: ÖZETİN ÖZETİ

1. Etki için 4-8 hafta tedavi
2. Yeterli yanıt yoksa ya da tedavi başarısız ise antimuskarinik değiştirilebilir ya da dozu artırılabilir
3. Yaşlı hastalarda ve kognitif bozukluğu olanlarda oksibutinin kullanma! Tolterodin dikkatli ol!

ANTİKOLİNERJİK KULLANIMI: ÖZETİN ÖZETİ

4. Ciddi renal yetmezliği olanlarda Propiverin
5. Çocuklarda üropan süspansiyon lisanslı, AMA yan etki olursa daha az propiverin dozu ile aynı etki
6. Doz artırım gerektiğinde solifenasin, fesoterodin, darifenasin
7. Günde tek doz uygulaması: propiverine tolterodine, solifenasin, fesoterodin, darifenasin

Oxybutynin
Tolterodine
Propiverin
Trospium chloride
Solifenacin
Darifenacin
Fesoterodine

HANGİ İLAÇ?

