



Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler

Mazhar ORTAÇ

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği, İstanbul

Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Androloji Bilim Dalı, İstanbul

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler” kılavuzunu üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoürolojide “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Cerrahi Güncelleme”, “Uretra Darlığı Tedavi Güncelleme”, Nöroürolojide “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, Nöroürolojide “Pratik Ürodinami El Kitabı”, Androlojide “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, Üroonkolojide, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, TÜAK / Türkiye ESRU “Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu” ve 2016 EAU Güncelleme Kılavuzunu kullanıma sunmuştur.

“Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Pediatrik Ürolojide “Pediatrik Üroloji Güncelleme”, Üroonkolojide “Prostat Kanseri Güncelleme”, “Üroonkoloji El Kitabı” eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

“Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler”, Uzm. Dr. Mazhar Ortaç ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Kılavuza katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kılavuzun meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların gelecekte elektronik versiyonlarının da oluşturulması ve kullanıma sunulması dileğiyle meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine saygılar sunarız.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. M. Önder Yaman

Türk Üroloji Derneği Başkanı

1. Normal işeme fizyolojisi nasıldır?

Normal işeme fizyolojisi, mesanenin dolum ve boşaltım evrelerinin uyumlu bir şekilde çalışmasıyla olmaktadır. Dolum evresinde mesane içi basıncının düşük, artan idrar miktarına uyum sağlayan istemsiz aktivitelerin olmadığı bir detrusor ve mesane çıkımının dirençli olması gerekmektedir. Boşaltım evresinde ise detrusorun yeterli güçte kasılması ve mesane çıkım direncinin azalması ile işeme fonksiyonu gerçekleşmektedir (1).

2. Normal işeme fizyolojisinin sinirsel kontrolü nasıl olmaktadır?

İşeme kontrolü, temelde santral sinir sistemi (frontal merkez– pons), spinal sinirler (efferent-afferent lifler) ve periferik sinir sistemi (sempatik, parasempatik ve somatik) elemanlarının koordinasyonu ile sağlanmaktadır.

Frontal lob, detrusor kasına inhibitör sinyaller göndererek kasılmasını engeller ve uygun işeme zamanına kadar idrarın depolanmasını sağlarken, pons, mesane sfinkter koordinasyonundan sorumludur. Periferde ise T10- L2 seviyesinden çıkan sempatik lifler, mesanede beta adrenerejik reseptörler üzerinden mesaneyi gevşetirken, alfa adrenerejik reseptörler ile mesane boynu ve proksimal üretradaki düz kasları kasıp mesane çıkım direncini artırır.

Parasempatik lifler ise S2- S4 seviyesinden kaynaklanıp asetilkolin aracılığıyla detrusor kasılması ve mesane çıkımında gevşeme sağlamaktadır. Somatik innervasyon, S2- S3 seviyesinden çıkan pudental sinir aracılığıyla eksternal üretral sfinkteri kapatarak işlemeyi ertelemektedir. Somatik sistem istemli çalışmaktadır (1).

3. Aşırı aktif mesane (AAM) nasıl tanımlanmaktadır?

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS), gündüz sık idrara çıkma (frequency) ve noktürinin eşlik ettiği, sıkışma inkontinansı ile beraber olan veya sadece sıkışma (urgency) semptomlarının olduğu hastalık olarak tanımlanmaktadır (2).

4. AAM prevalansı nedir?

AAM kadınlarda daha sık görülen, yaşla birlikte prevalansı artan, yaşam kalitesini oldukça bozan semptomatik bir hastalıktır. Yapılan prevalans çalışmalarına göre kadınlarda % 9-43, erkeklerde % 7-27 oranında görülmektedir (3).

5. AAM semptomları olan hastaların ilk değerlendirmesi nasıl olmalıdır?

AAM tanısı koyabilmek için ayrıntılı anamnez ile birlikte ortak semptomlara neden olan, ayırıcı tanıda karışabilen hastalıkların dışlanması gerekmektedir. Komplike olmayan hastalarda ilk değerlendirme için anamnez, fizik muayene, işeme günlüğü, sorgulama formları ve tam idrar tahlili yeterlidir. Ek bir tetkik veya görüntüleme yöntemine gerek yoktur (3).

6. AAM semptomları olan hastalarda fizik muayene yapılırken nelere dikkat edilmelidir?

Aşırı aktif mesane bir dizi semptomun bir araya gelip oluşturduğu bir hastalıktır. Bu semptomların herhangi birini taklit eden başka bir hastalık, aşırı aktif mesane ile karışabilmektedir. Fizik muayenede dikkat edilmesi gereken hususlar, benzer semptomlara neden olabilecek hastalıklara ait belirtilerin saptanmasıdır. Örneğin; geçirilmiş cerrahi öyküsü açısından batin skarı, üriner retansiyon açısından mesane distansiyonu, sıvı alımı/ atılımı ile ilgili sorunlarda pretibiyal ödem, erkeklerde infravezikal obstrüksiyon için prostat muayenesi, kadınlarda pelvik taban kas değerlendirilmesi ve organ prolapsusu, post menopozal kadınlarda atrofik vaginit-üretit varlığı (3).

7. Klinisyen günlük işeme çizelgesi ile hangi bilgileri elde etmeyi amaçlamaktadır?

Günlük işeme çizelgesi ile 24 saatlik idrar akım sıklığı ve miktarının ortaya konması hedeflenmektedir. Özellikle sağlıklı anamnez alınamayan hastalarda çok değerli bilgiler vermektedir. Sık idrara çıkmanın diürenal ritmi, idrar kaçırma ile birlikte sıkışma epizodlarının olup olmadığı, sık idrar çıkmanın sıvı alımı ile ilişkisini ortaya koyabilmektedir. Hasta uyumuna göre 3 günlük çizelge yeterli olurken, tanı konulamayan hastalarda gerektiğinde 7 günlük çizelge istenmelidir (3).

8. Aşırı aktif mesane tanısında hangi sorgulama formları kullanılmaktadır?

Aşırı aktif mesane sorgulama formları, hastalığın semptomlarını, semptomların verdiği rahatsızlığı ve yaşam kalitesini ölçmeye yönelik tanı ve takipte uygulanması gereken testlerdir. Bu formlar, hastanın anadiline valide edilmiş olup sorular mümkün olduğunca kısa ve net olmalıdır (4). Sık kullanılan ve Türkçe'ye güvenilirliği ve geçerliliği test edilmiş formlardan bazıları şunlardır:

- Urogenital Distress Inventory (UDI), UDI-6 Short Form
- Incontinence Impact Questionnaire (II-Q)
- Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q)
- International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-SF)
- Overactive Bladder Satisfaction Measure (OAB-S)

9. AAM tanısı için sorgulama formlarını dolduramayan hastalarda tanı koymak için anamnezde neye dikkat edilmelidir?

AAM mesane tanısında 4 semptom ön plana çıkmaktadır. Özellikle sıkışma (urgency) ile birlikte sık idrara çıkma (frequency) hastalığın tanısı için önemli 2 belirteçtir. Bunun yanında noktüri ve sıkışma ile birlikte idrar kaçırma, AAM hastalarında sık görülen diğer 2 belirteçtir. Fakat özellikle noktüri şikayeti olan hastalarda ayırıcı tanıda diğer hastalıklar dışlanmalıdır. Erkeklerde BPH'ya bağlı LUTS durumunda, konjestif kalp yetmezliğinde, vasküler hastalıklarda, nokturnal poliüri (24 saatlik idrar akımının % 20-33'ünün gece olması) durumunda, diüretik kullanımı ve polidipsi durumlarında, noktüri aşırı aktif mesaneden bağımsız olarak görülebilmektedir. Bunların yanında hastalarda boşaltım semptomları dikkatlice sorgulanmalıdır. AAM hastalarında boşaltım sorununun olmadığı bilinmektedir.

10. AAM ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar hangileridir?

AAM semptomları düşünüldüğünde herhangi bir semptomun başka bir hastalıkla birlikte görülmesi olağandır. Bu hastalıkların çoğu, alınan anamnez ve fizik muayene ile dışlanabilir. Özellikle semptomların kısa süre önce başlaması ve eşlik eden sistit bulguları, üriner sistem enfeksiyonunu düşündürmelidir. Kadınlarda prolapsus, atrofik vaginit-üretit, benzer semptomlara neden olabilmektedir. Mesane yüzeysel tümörleri veya karsinoma in situ varlığı, urge semptomlarına neden olabilmektedir. Genel olarak interstisyel sistit/ağrılı mesane sendromunda sık idrara çıkma ve sıkışma semptomları ön planda olmaktadır. Pelvik ağrı sendromu, disparaponi, infraezikal obstrüksiyon ve nörolojik hastalıklar, ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

11. Aşırı aktif mesane tanısı düşünülen hastalarda işeme sonrası kalan idrar miktarı (PMR) rutin olarak ölçülmeli midir?

Komplike olmayan hastalarda (üriner retansiyon öyküsü ve riski yok) rutin PMR önerilmemektedir. PMR ölçümü ultrason ile olmalıdır. PMR önerilen hastalar;

- Obstrüktif semptomu olan hastalar
- Geçirilmiş prostat cerrahisi olan hastalar
- Nörolojik hastalık öyküsü olanlar

PMR 250-300 ml ve üstü ölçülen hastalarda akut üriner retansiyon riski nedeniyle antikolinergik ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

12. Aşırı aktif mesane tanısında idrar kültürünün yeri var mıdır?

Aşırı aktif mesane semptomları olan ve komplike olmayan hastalarda rutin değerlendirilmede yeri yoktur. Ancak irritatif semptomları olup idrar yolu enfeksiyonu saptanmayan hastalarda, üriner sistem enfeksiyonunu tamamen dışlamak için idrar kültürüne bakılabilir.

13. AAM tanısında üriner USG, sistoskopi ve ürodinaminin yeri var mıdır?

Başlangıç değerlendirmede komplike olmayan hastalarda önerilmemektedir. Ancak tedaviye dirençli hastalar veya nörojenik /non-nörojenik ayırımı yapılamayan hastalarda ürodinami, tedaviyi değiştirebilecek ek bilgiler verebilir. Tam idrar tahlilinde hematüri varlığında üriner sistem USG önerilmektedir.

14. AAM tanısı konulan hastalarda başlangıç tedavi nasıl olmalıdır?

Hasta AAM hakkında bilgilendirilmelidir. AAM'nin bir hastalıktan ziyade semptomlar kompleksi olduğu, hayatı tehdit etmeyen fakat yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalık olduğu hastaya anlatılmalıdır. Yapılan tedavinin semptomatik olduğu ve kür sağlamayacağı belirtilmelidir. Tedavi alternatifleri ve yan etkileri, sakıncaları anlatılmalıdır. Hastaların kaygıları gerçekçi bir yaklaşımla giderilmelidir (3).

15. AAM tanısı konulan hastalarda birinci basamak tedavi nasıl olmalıdır?

Hastalar, farmakolojik ajan başlamadan önce, semptomları artırabilecek yiyecek ve içeceklerden uzak durması konusunda mutlaka bilgilendirilmelidir. Hastalığa özgü yaşam tarzı değişikliği, sıvı kısıtlaması, alkol ve kafein alımının kesilmesi veya azaltılması ve kilo verme gibi değişiklikler semptomları azaltmada faydalıdır.

Yapılan çalışmalarda mesane kontrolü egzersizleri ve pelvik taban kas egzersizleri yapan hastalarda ortalama % 50-80 oranda semptomatik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Obez kadınlarda % 8 oranında kilo kaybı sonrası haftalık sıkışma tipi idrar kaçırma sıklığında % 42, kontrol grubunda ise % 26 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Yine benzer bir çalışmada ise % 25 sıvı kısıtlaması yapan hastalarda semptomların anlamlı olarak azaldığını göstermiştir (3) (5) (6, 7).

16. AAM tanısı konulan hastalarda ikinci basamak tedavi nasıl olmalıdır?

İkinci basamak tedavide davranış terapisine ek olarak antikolinergik ilaçlar ya da $\beta 3$ reseptör agonistleri önerilmektedir. Farmakolojik ajanlar başladıktan sonra davranış terapisinin kesinlikle devam etmesi gerektiği hastalara anlatılmalıdır. İlaç seçimi tamamen hastaya göre bireyselleştirilip etki-yan etki profili göz önüne alınarak yapılmalıdır (8).

17. Antimuskarinik ilaçların AAM tedavisinde kullanımı hangi mekanizma ile olmaktadır?

Antimuskarinik ilaçlar, yarışmalı olarak molekülün özelliğine göre, tüm muskarinik reseptörlere düşük ya da yüksek afinite göstererek reseptörlerin inhibisyonuna neden olmaktadır. Mesanede normal ve anormal kontraksiyonlar M3 reseptörler üzerinden gerçekleştiği için, aşırı aktif mesane (AAM) farmakoterapisinde bu reseptör ana hedeftir (9).

18. Antikolinerjik ilaçların uzun salınımlı ve hemen salınımlı formları arasında etkililik ve güvenlik açısından bir fark var mıdır?

Fesoterodin ve solifenazin moleküllerinin sadece uzun salınımlı formları mevcut iken, diğer antimuskarinik ilaçların hem uzun hem de kısa salınımlı formları mevcuttur. Uzun salınımlı ilaçların yan etki açısından daha güvenilir olduğu, özellikle ağız kuruluğu yapma oranlarının daha az olduğu, gösterilmiştir. Bu nedenle hastalara uzun salınımlı formlar birinci seçenek olarak önerilmektedir (3).

19. Medikal tedaviye cevap vermeyen aşırı aktif mesane tedavisinde önerilecek tedaviler hangileridir?

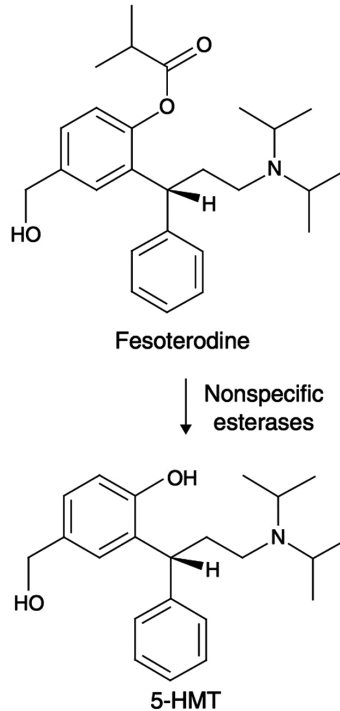
Hayat tarzı değişikliği ile beraber antimuskarinik ilaç kullanımında fayda görmeyen hastalarda;

- Mesane duvarına botulinum toksin A enjeksiyonu
- Sakral sinir stimülasyonu (Nöromodülasyon)
- Sistoplasti/üriner diversiyon cerrahileri önerilebilecek tedavilerdir.

20. Fesoterodin kimyasal ve moleküler yapısı nasıldır?

Fesoterodin, 3,3- difenilpropil-amin türevi non-selektif muskarinik reseptör antagonisti-dur. Fesoterodin oral alımından hemen sonra non-spesifik esteraz enzimi ile karaciğerde 5-hidroksimetiltolterodine (5-HMT) dönüşür ve periferik kanda saptanamaz düzeye iner (Şekil-1). Fesoterodin asıl etkisinden sorumlu aktif metaboliti 5-HMT'dir (10).

Şekil 1. Fesoterodin molekül yapısı ve metabolizması



21. Fesoterodinin etki mekanizması nedir?

Mesanenin dolum fazında ortaya çıkan aşırı aktif mesane semptomları, detrusorun normal fizyolojik uyarı dışında kasılma özelliği kazanması sonucu ortaya çıkmaktadır. Mesanede bulunan muskarinik reseptörler, parasempatik sinirlerden salgılanan asetilkolin (Ach) ile uyarılarak detrusorun kasılmasını sağlar. Detrusorun kasılması ile işeme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Fesoterodin, muskarinik reseptörleri yarışmalı inhibe ederek bu uyarıyı bloke eder ve sonuç olarak mesane kontraksiyonları engellenir ve işeme ihtiyacı ertelenmiş olur. Fesoterodin, vücutta bulunan tüm muskarinik reseptörlere afinite göstermektedir. Mesanede ise ağırlıklı olarak M₂ ve M₃ reseptör inhibisyonu yapar, ancak M3 inhibisyonu asıl etkisinden sorumlu reseptördür (Tablo-1) (11, 12) (13, 14)

Tablo-1: Fesoterodinin Muskarinik Reseptörlere Afinitesi

Muskarinik reseptörler	Fesoterodin Afinitesi
M1	2.3
M2	2.0
M3	2.5
M4	2.8
M5	2.9

22. Mesane kontrolünden sorumlu muskarinik reseptörler hangileridir ve muskarinik reseptörlerin vücuttaki dağılımları nasıldır?

Muskarinik reseptörler, beş farklı alt tipten oluşur (M1, M2, M3, M4, M5). İnsanlarda mesane muskarinik reseptörlerinin % 70'i M2, % 20'si M3 ve % 10'unun ise M1 olduğu gösterilmiştir. M3 reseptörleri, mesanenin asıl kontraksiyonundan sorumlu reseptörlerdir. Muskarinik reseptörler farklı alt grupları ile insan vücudunda birçok fonksiyonun düzenlenmesinde görev almaktadır (Tablo-2). Yaygın bulunan bu reseptörlerin inhibisyonu, antimuskarinik ilaçların mevcut yan etkilerinden sorumlu mekanizmayı açıklamaktadır (14) (15).

Tablo-2: Muskarinik reseptörlerin vücut dağılımı

	Yerleşim
M1	Beyin, bezler, sempatik gangliyonlar
M2	Kalp, mesane düz kası
M3	Mesane düz kası, bezler, beyin
M4	Ön beyin, striatum
M5	Substansiya nigra, göz

23. Muskarinik reseptörlerin detrusor üzerindeki etkisi hangi mekanizma ile olmaktadır?

M1, M3, M5 reseptörleri daha çok uyarıcı, M2, M4 reseptörleri ise engelleyici işlev görürler. Asetilkolin, G proteinine bağlı M2 ve M3 reseptörlerine bağlanır. M3 reseptörleri, fosfolipaz C'yi aktive ederek inozitoltrifosfat (IP₃) oluşumunu sağlar. IP₃, endoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salınımını uyarır ve kalmodulin yapısal değişime uğrar. Miyozin hafif zincir kinaz yo-

lunun aktive olması, kontraksiyonun oluşumuna olanak sağlar. Ayrıca M3 reseptörlerinin uyarılması ile nifedipine duyarlı L tipi kalsiyum kanallarından hücre içine Ca^{2+} girişini sağlayarak kasılmaya ciddi katkı sağladığı gösterilmiştir (16) (17).

24. Fesoterodin farmakokinetik özellikleri nelerdir?

Fesoterodin, molekül ağırlığı 527.7 (Dalton) olan, kendi başına antimuskarinik aktivitesi oldukça düşük bir moleküldür. Fesoterodin denilince aslında asıl etki gösteren aktif metaboliti olan 5-HMT kastedilmektedir. Fesoterodin asidik ortamda düşük lipofilik özellik gösterirken, bazik ortamda yüksek lipofilik özelliktedir. Fesoterodinin biyoyararlanımı % 52 iken maksimum plazma konsantrasyonuna 5. saatte ulaşmaktadır. Plazma proteinlerinden alfa-1 asit glikoproteine % 50 oranında bağlanıp, eliminasyon yarı ömrü 7-9 saattir. Farmakokinetik özellikleri yaş, cinsiyet, irksal değişkenlerden etkilenmemektedir (18).

25. Fesoterodinin vücuttan ekskresyonu hangi yolla olmaktadır?

Fesoterodinin aktif metaboliti olan 5-HMT yaklaşık % 70 oranında renal yol ile, % 7 miktarında da feçes ile atılmaktadır. Renal klirensi yaklaşık 250 ml/dk.dır. CYP2D6 ve CYP3A4, 5-HMT'nin inaktive metabolitlerine dönüşümünü sağlayan iki alternatif yoldur. Bu enzimler 5-HMT'yi önce karboksi ve N-desisopropil metabolitlerine, sonra da karboksi-N-desisopropil metabolitine dönüştürerek atılımı sağlar (19).

26. Fesoterodinin kullanım endikasyonu nedir?

Aşırı aktif mesane semptomları olan erkek ve kadın hastaların tedavisinde kullanım endikasyonu bulunmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA-2008), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından bu endikasyon ile kullanılmak üzere onaylanmış non-selektif muskarinik reseptör antagonistidir. Ayrıca Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarında AAM tedavisinde öneri düzeyi A'dır (3, 8).

27. Fesoterodin nasıl kullanılmalıdır?

Fesoterodinin biyoyararlanımı yiyecek ve içeceklerden etkilenmez. Bu nedenle yemekten önce veya sonra kullanılabilir. 4 mg ve 8 mg dozları mevcuttur. Tedaviye günde 4 mg tek dozla başlanıp etkililik ve yan etki durumu göz önünde bulundurularak doz ayarlaması yapılabilir (20).

28. Fesoterodin 4 mg ve 8 mg arasında etkililik ve yan etki açısından bir fark var mıdır?

Fesoterodin 4 mg (n:790), fesoterodin 8 mg (n:779) ve plasebo (n:386) karşılaştırmalı toplam 12 hafta süren çalışmada ; fesoterodin 8 mg'ın sıkışma, sıkışma tipi idrar kaçırma ve sık idrara çıkma sıklığını 4 mg ve plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Yan etki açısından ise görülen yan etkilerin büyük çoğunluğu hafif-orta düzeyde kalırken, tedaviyi bırakma oranlarının fesoterodin 8 mg ile % 5.2, fesoterodin 4 mg ile % 3.4, plasebo ile % 3.4 olduğu gösterilmiştir (Tablo-3) (21).

	Fesoterodin 8 mg %	Fesoterodin 4 mg %	Plasebo%
Ciddi yan etki oranı	1.3	1.3	2.8
Ağız kuruluğu	26.1	12.9	3.4
Konstipasyon	4.0	1.5	1.8
Üriner sistem enfeksiyonu	2.2	2.0	1.3

29. Doz ayarlaması (4 mg→ 8 mg) gerektiren hasta oranı kaçtır?

Fesoterodin 4 mg kullanan hastaların yaklaşık % 50–63'üne de istenilen etkinin elde edilememesi nedeniyle 8 mg doz ayarlaması ihtiyacı olmaktadır. Doz artırımı talep eden hastaların aşırı aktif mesane semptomlarının daha şiddetli, hayat kalitesinin daha düşük ve aşırı aktif mesane semptomlarından daha fazla rahatsızlık duydukları belirtilmiştir. Ayrıca doz artırımı talep etmeyen hastalarda, talep eden hastalara göre ağzı kuruluğu ve kabızlık görülme sıklığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22).

30. Fesoterodinin klinik etkinliğini hangi parametrelerde düzelme sağlayarak gösterir?

Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre fesoterodinin, sıkışma tarzı idrar kaçırma sıklığını, işeme sıklığını ve sıkışma epizodlarını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (23).

31. Klinik çalışmalara göre bu parametrelerdeki düzelme oranları nelerdir?

Yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalara göre, 12 haftalık kullanım sonrası 24 saatlik urge inkontinans sıklığı; fesoterodin 8 mg ile ortalama 2.2-2.3, fesoterodin 4 mg ile ortalama 1.7-2.0, plasebo ile ortalama 1.01.1 azalmaktadır.

24 saatlik işeme sıklığı ise; fesoterodin 8 mg ile ortalama 1.9-2.1, fesoterodin 4 mg ile ortalama 1.6-1.8, plasebo ile ortalama 1.0-1.1 azalmaktadır. Hastaların tedaviye cevap oranları fesoterodin 8 mg ile % 74-77, fesoterodin 4 mg ile % 64-75, plasebo ile % 45-53 olarak belirtilmiştir. Ayrıca erkek hastaların % 84'ünün, kadın hastaların % 75'inin tedaviyi iyi tolere ettiği ve memnuniyet oranlarının % 92'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (23).

32. Fesoterodin ile diğer antikolinerjik ilaçlar arasında etkililik açısından bir fark var mıdır?

Uluslararası kontinans kılavuzlarına göre, tüm antikolinerjik ilaçların benzer etkililikte olduğu fakat yan etki açısından birbirlerinden ayrıştıkları belirtilmektedir. Ancak iyi dizayn edilmiş randomize plasebo kontrollü iki çalışmada, fesoterodin 8 mg kullanımının tolterodin SR 4 mg'a göre hayat kalitesini ve AAM semptomlarını daha fazla düzelttiği ayrıca urge inkontinans sıklığını azaltmada anlamlı bir şekilde daha üstün olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında çalışmalarda fesoterodin 8 mg ile yan etki oranlarının daha yüksek olduğu da belirtilmiştir.

Fesoterodinin oral alımından hemen sonra aktif metaboliti 5-HMT dönüşmesi, molekülü karaciğerden ilk geçiş eliminasyonundan korumaktadır. Bu değişimin tolterodin ile benzer molekül olmasına rağmen fesoterodine etkililik açısından avantaj sağladığı gösterilmiştir (24, 25).

33. Fesoterodinin noktüri/ nokturnal sıkışma (urgency) üzerine etkisi var mıdır?

Fesoterodinin noktüri/ nokturnal idrara sıkışma üzerindeki etkisini inceleyen 2 adet randomize, plasebo kontrollü çalışması mevcuttur. Bu çalışmaların ilkinde 2-8 nokturnal urgency semptomu olan 957 AAM hastası değerlendirilmiştir. Çalışmaya göre fesoterodin kullanan hastalarda hem nokturnal urgency (fesoterodin: -1.3 vs plasebo: -1.1 p: 0.0003) hem de nokturnal miksiyon sıklığı azalmıştır.

Diğer çalışmada ise en az 1 kez nokturnal urgency şikayeti olan toplam 555 AAM tanılı hasta değerlendirilmiştir. Fesoterodin 4 mg ve 8 mg ile nokturnal urgency sıklığı plasebo ile benzer azalırken, alt grup analizinde nokturnal poliüri indeksi % 33'ün altında olan 297 hastada, fesoterodin 8 mg ile nokturnal urgency sıklığı plaseboya göre anlamlı azalma sağlamıştır (23).

34. Fesoterodinin böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir mi?

5-HMT klirensi ile kreatinin klirensi arasında korelasyon tespit edilmiştir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) ile gönüllülerden oluşan sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında, metabolitin serum düzeyinin 2,0-2,3 kat arttığı gözlemlenmiştir. Fesoterodin böbreklerden ve kısmen de karaciğerden metabolize edilir. Hafif-orta derece karaciğer ve böbrek yetmezliği durumlarında doz ayarlaması yapılmadan kullanılabilir. Ancak ileri derece kronik böbrek yetmezliği varlığında sadece 4 mg kullanılabilirken, ağır karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmez (19, 26).

35. Fesoterodinin çocuk ve gebelerde kullanımı ile ilgili öneri var mıdır?

Fesoterodinin çocuk yaş grubunda kullanımı ile ilgili henüz veri yoktur. Gebelik kategorisi C'dir ve emziren kadınlarda kullanımı önerilmez (12).

36. Fesoterodinin kontrendike olduğu durumlar hangileridir?

Kontrendikasyonlar (12)
1. Üriner retansiyon
2. Gastrointestinal obstrüksiyon
3. Dar açılı glokom
4. Myastenia Gravis
5. Fesoterodine karşı aşırı duyarlılık

37. Antimuskarinik ilaçların kullanımı yaşlı hastalarda (≥65) güvenli mi?

AAM yaşla birlikte arttığı için, yaşlı hastalarda eşlik eden diğer hastalıklar da artış göstermektedir. Dolayısıyla AAM hastalarında çoklu ilaç kullanımı da artacağı için, ilaçların yan etkilerinin önemi bir kat daha artmaktadır. Yaşlı hastalarda eşlik eden ek hastalıklar ve polifarmasi nedeniyle antikolinergik ilaçların bu grup hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılması önerilmektedir (27, 28).

38. Yaşlı hastalarda (≥ 65) fesoterodin ile diğer antikolinergik ilaçlar arasında güvenlilik açısından bir fark var mıdır? Fesoterodinin yaşlılarda kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisi var mıdır?

Yakın zamanda 25 çalışmanın değerlendirildiği FORTA LUTS (Fit for the aged) çalışmasına göre, sadece fesoterodinin FORTA sınıf B kategorisinde (faydalı grupta) olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucuna göre, fesoterodinin yaşlı hastalarda en iyi çalışılmış antikolinergik ilaç olduğu gösterilmiştir.(Oelke et al. 2015). Fesoterodinin yaşlılarda ciddi yan etki oranı plasebo ile neredeyse benzer iken (% 2 vs % 2.8) tedaviyi tamamlama oranları arasında bir fark saptanmamıştır (% 78 vs % 80) (27, 29).

Fesoterodin ile 65 yaş üzeri, 18 sağlıklı gönüllüde yapılan plasebo randomize, çift kör, plasebo kontrollü güvenlilik çalışmasında, fesoterodin 4 mg ve 8 mg kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde negatif etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu sonucun fesoterodinin düşük lipofilik özelliğinden dolayı kan-beyin bariyerinden minimal miktarda geçmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (27).

39. Fesoterodinin sık görülen yan etkileri nelerdir?

Antimuskarinik ilaçlara bağlı yan etkiler, genellikle hafif-orta derece semptomlara neden olan etkilerdir. Çok nadiren aritmi gibi hayatı tehdit eden yan etkiler görülebilmektedir. Fesoterodine bağlı en sık görülen yan etkiler, ağız kuruluğu ve konstipasyondur. Yan etki görülme sıklığı, doza bağlı olarak artmaktadır. Diğer nadir görülen yan etkiler ise dispepsi, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısıdır. Bu yan etkiler arasında ilaç bırakmaya neden olan en önemli sebep, ağız kuruluğudur. Gözde oluşabilecek yan etkilerden en sık olanı bulanık görmedir. Fesoterodin, kardiyak ritm bozukluğu ve QT intervalinde uzama yapmaz (Tablo-4) (23).

Tablo-4 : Antikolinergik ilaçların yan etki açısından karşılaştırılması (U. Leone Roberti Maggiore et al. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. (2012) 8 (11)'den uyarlanmıştır.)

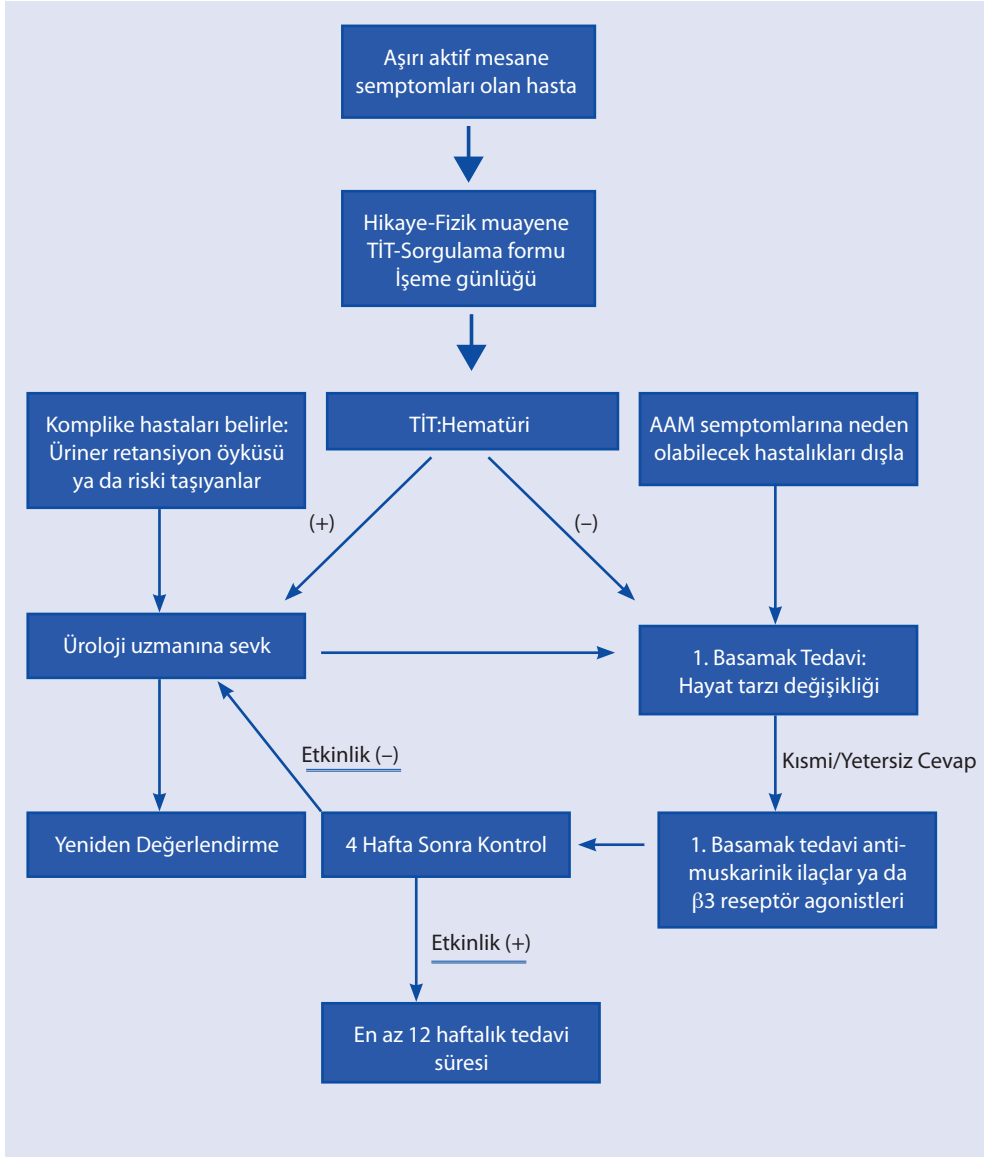
	Fesoterodin	Darifenasin	Oksibutinin (IR/ER)	Transdermal Oksibutinin	Propiverin	Solifenazin	Tolterodin	Trospium
Ağız kuruluğu	18.7-34.6	13.1-34.4	59.1-96.9/9-32.2	6.9	19.6-52	7.7-35.0	7.3-22.0	3.3-41.0
Konstipasyon	4.2-6.0	9.8-21.3	6-38.5/0-6.4	1.3	12-24.0	13.0	0.3-7.8	6.1-7.5
Görme bozukluğu	NR	0	0-15/0.2-28.0	0-1.5	14-33.0	0.8-5.6	0.3-5.0	0.6
Bağ ağrısı	2.7-4.3	1.0-3.5	4-21/0.3-5.6	1.5	2-7.0	NR	0-6.0	0.7-24.0

40. Uzun süre fesoterodin kullanan hastalarda ilaç yan etkileri hangi sıklıkla görülmektedir?

Erkeklerde % 24 oranında ağız kuruluğu ve % 6 oranında konstipasyon görülürken, kadınlarda % 32 oranında ağız kuruluğu ve % 18 oranında üriner sistem enfeksiyonu görülmektedir. Chapple et al-2015 (30).

41. Aşırı aktif mesane tanı ve tedavi algoritması nasıl olmalıdır?

Şekil-2 : AAM tanı ve tedavi algoritması(3)



Referanslar:

1. Lukacz ES, Sampselle C, Gray M, Macdiarmid S, Rosenberg M, Ellsworth P, et al. A healthy bladder: a consensus statement. *Int J Clin Pract*. 2011;65(10):1026-36.
2. Temml C, Heidler S, Ponholzer A, Madersbacher S. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *Eur Urol*. 2005;48(4):622-7.
3. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP, American Urological A, Society of Urodynamics FPM. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol*. 2015;193(5):1572-80.
4. Cartwright R, Cardozo L. Usage of International Continence Society standardized terminology: A bibliometric and questionnaire study. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(8):1373-9.
5. Hashim H, Abrams P. How should patients with an overactive bladder manipulate their fluid intake? *BJU Int*. 2008;102(1):62-6.
6. Fantl JA, Wyman JF, McClish DK, Harkins SW, Elswick RK, Taylor JR, et al. Efficacy of bladder training in older women with urinary incontinence. *JAMA*. 1991;265(5):609-13.
7. Burgio KL, Kraus SR, Menefee S, Borello-France D, Corton M, Johnson HW, et al. Behavioral therapy to enable women with urge incontinence to discontinue drug treatment: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):161-9.
8. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *Eur Urol*. 2012;62(6):1130-42.
9. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2008;54(3):543-62.
10. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N, Michel MC. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. *Curr Med Chem*. 2009;16(33):4481-9.
11. Malhotra B, Guan Z, Wood N, Gandelman K. Pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(11):556-63.
12. Fesoterodine (toviaz) for overactive bladder. *Med Lett Drugs Ther*. 2009;51(1311):34-5.
13. Yamanishi T, Chapple CR, Yasuda K, Chess-Williams R. The role of M(2)-muscarinic receptors in mediating contraction of the pig urinary bladder in vitro. *Br J Pharmacol*. 2000;131(7):1482-8.
14. Sellers DJ, Yamanishi T, Chapple CR, Couldwell C, Yasuda K, Chess-Williams R. M3 muscarinic receptors but not M2 mediate contraction of the porcine detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol*. 2000;20(3):171-6.
15. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;273(2):959-66.
16. Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2004;84(3):935-86.
17. Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes in neuronal and non-neuronal cholinergic function. *Auton Autacoid Pharmacol*. 2006;26(3):219-33.
18. Simon HU, Malhotra B. The pharmacokinetic profile of fesoterodine: similarities and differences to tolterodine. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(9-10):146-51.
19. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N. Assessment of the effects of renal impairment on the pharmacokinetic profile of fesoterodine. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(4):477-82.
20. Malhotra B, Sachse R, Wood N. Influence of food on the pharmacokinetic profile of fesoterodine. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(6):384-90.
21. Chapple C, Schneider T, Haab F, Sun F, Whelan L, Scholfield D, et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int*. 2014;114(3):418-26.
22. Wyndaele JJ, Goldfischer ER, Morrow JD, Gong J, Tseng LJ, Choo MS. Patient-optimized doses of fesoterodine improve bladder symptoms in an open-label, flexible-dose study. *BJU Int*. 2011;107(4):603-11.
23. Chapple C, Oelke M, Kaplan SA, Scholfield D, Arumi D, Wagg AS. Fesoterodine clinical efficacy and safety for the treatment of overactive bladder in relation to patient profiles: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(6):1201-43.
24. Kaplan SA, Cardozo L, Herschorn S, Grenabo L, Carlsson M, Arumi D, et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. *Int J Clin Pract*. 2014;68(9):1065-73.
25. Herschorn S, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, et al. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int*. 2010;105(1):58-66.
26. de Mey C, Mateva L, Krastev Z, Sachse R, Wood N, Malhotra B. Effects of hepatic dysfunction on the single-dose pharmacokinetics of fesoterodine. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(3):397-405.
27. Wagg A, Darekar A, Arumi D, Khullar V, Oelke M. Factors associated with dose escalation of fesoterodine for treatment of overactive bladder in people >65 years of age: A post hoc analysis of data from the SOFIA study. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(5):438-43.
28. Wagg A, Oelke M, Angulo JC, Scholfield D, Arumi D. Review of the efficacy and safety of fesoterodine for treating overactive bladder and urgency urinary incontinence in elderly patients. *Drugs Aging*. 2015;32(2):103-25.
29. Wagg A, Arumi D, Herschorn S, Angulo Cuesta J, Haab F, Ntanios F, et al. A pooled analysis of the efficacy of fesoterodine for the treatment of overactive bladder, and the relationship between safety, co-morbidity and polypharmacy in patients aged 65 years or older. *Age Ageing*. 2017.
30. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, et al. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. *J Urol*. 2007;178(6):2488-94.



AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE

Sıkışma tipi idrar kaçırma ataklarının tedavisi ve azaltılmasında etkinliği kanıtlanmıştır.¹⁻³

Günde tek doz kullanılır.⁴

Toviaz 4mg ve 8mg doz seçeneği ile doz esnekliği sağlar.⁴



Referanslar: 1. Hershorn A. et al. BJU Int. 2009; 105(1):58-66. 2. Kaplan S.A. et al. BJU Int. 2010; 107:1432-1440. 3. Chapple C et al. BJU Int 2014; 114: 418-426. 4. Toviaz® Kısa Ürün Bilgisi.

Toviaz® Kısa Ürün Bilgisi Özeti

Formülü: Her tablet, Fesoterodin fumarat 4 veya 8 mg (3.1 veya 6.2 mg fesoterodine eşdeğer) içerir. **Endikasyonları:** Aşırı aktif mesane sendromu olan hastalarda ortaya çıkabilecek semptomların (idrar sıklığında artış ve/veya sıkışma hissi ve/veya idrarını tutamama) tedavisinde endikedir. **Pozoloji ve uygulama şekli:** Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 4 mg'dır. Bireysel yanıtı bağlı olarak, doz günde bir kez 8 mg'a çıkartılabilir. Maksimum günlük doz 8 mg'dır. Tabletler bir miktar sıvıyla birlikte aç karına veya yiyeceklerle birlikte alınabilir. Toviaz®'in çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. **Kontrendikasyonları:** Eken maddeye, yer fistiğine, soya ya da yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık, üreter retansiyonu, gastrik retansiyon, kontrolsüz dar açılı glaukom, myastenia gravis, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh C), orta ve şiddetli karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanım, şiddetli üleratif kolit, toksik megakolonla kontrendikedir. **Uyarılar/Önemler:** Fesoterodin üreter retansiyon riski taşıyan, mesane atonikliği klinik açıdan belirgin obstrüksiyon, gastrointestinal obstrüktif rahatsızlıklar, gastroözofajial reflü ve/veya aynı anda özofajite neden olabilen ya da özofajiti alevlendirebilen ilaç alanlar, azalmış gastrointestinal motilite, atonik nöröpati, kontrollü dar açılı glaukom durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği ve güçlü ya da orta kuvvette CYP3A4 inhibitörlerinin veya güçlü bir CYP2D6 inhibitörünün birlikte kullanımı aktif metabolite maruziyette artışa neden olabileceğinden fesoterodin kullanırken dikkat edilmesi gerekir. QT uzaması riski taşıyan ve ciddi kalp hastalığı geçirmiş/ mevcut olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır. Nadiren görülen kalıtsal galaktoz intolerans sorunu, lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilaç kullanmamalıdır. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Fesoterodin diğer antimuskarinik ajanlarla ve antikolinerjik özellikleri olan tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. Karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fenitoin ve sarı kantaron gibi CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım önerilmemektedir. Atazanavir, klaritromisin, indinavir, itakonazol, ketonazolol, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, saknirvir ve telitromisin gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle aynı anda kullanıldığında fesoterodin dozu 4 mg ile sınırlandırılmalıdır. **Gebelikte ve laktasyonda kullanım:** Gebelik kategorisi C'dir. Toviaz®'in gebelik sırasında kullanımı önerilmez. Emzirme döneminde kullanımından kaçınılmalıdır. **Araç ve makine kullanmaya etkisi:** Diğer antimuskarinik ajanlarla olduğu gibi, bulanık görme, sersemlik ve somnolans gibi olası yan etkilerin oluşumu nedeniyle araba ya da makine kullanırken dikkat edilmesi gerekir. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Çok yaygın olarak (hastaların 1/10'unda görülen) ağız kuruluğu, yaygın olarak (hastaların 1/100 ila <1/10'unda görülen) uykusuzluk, baş dönmesi, baş ağrısı, göz kuruluğu, boğaz kuruluğu, abdominal ağrı, diyare, dispepsi, konstipasyon, mide bulantısı, diüzi. **Doz aşımı:** Fesoterodin ile doz aşımı durumunda gastrik lavaj uygulayıp, aktif kömür verilmesi ve semptomlara yönelik tedavi uygulanmalıdır. **Saklama koşulları:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **Ticari tıbbi şekli ve ambalaj muhtevası:** Toviaz® 4 ve 8 mg uzatılmış salımlı tabletler 28 tablet içeren karton kutularda alüminyum-alüminyum blister içinde paketlenmiştir. **KDV dahil perakende satış fiyatı:** Toviaz® 4mg uzatılmış salımlı tablet 103,97 TL, Toviaz® 8mg uzatılmış salımlı tablet 110,89 TL (Şubat 2017 itibarıyla). **Piyasada mevcut farmasötik dozaj şekilleri:** Toviaz® 4 veya 8mg uzatılmış salımlı tablet, 28 tablet içeren karton kutularda. **Ruhsat sahibi:** Pfizer İlaçları Ltd. Şti. Muallim Naci Cad. No:55 34347 Ortaköy/İstanbul. Tel: 0212-310 70 00 **Toviaz® 4 mg Ruhsat No:** 231/83 Ruhsat Tarihi: 06.05.2011. **Toviaz® 8 mg Ruhsat No:** 231/84 Ruhsat Tarihi: 06.05.2011. **Kısa ürün bilgisinin yenilenme tarihi:** 21.11.2012. Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamızla başvurunuz. www.pfizer.com.tr

FES1720 (E-İ) 2017



Pierre Fabre



www.pfizer.com.tr