



Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler

Burhan COŞKUN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı, Bursa

Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler” kitapçığı meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. 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.

“Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler” kitapçığı, Doç. Dr. Burhan Coşkun ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın 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 elektronik versiyonlarında oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadioğlu

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Faruk Yağcı

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler

Doç. Dr. Burhan COŞKUN¹, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU²

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Bursa¹

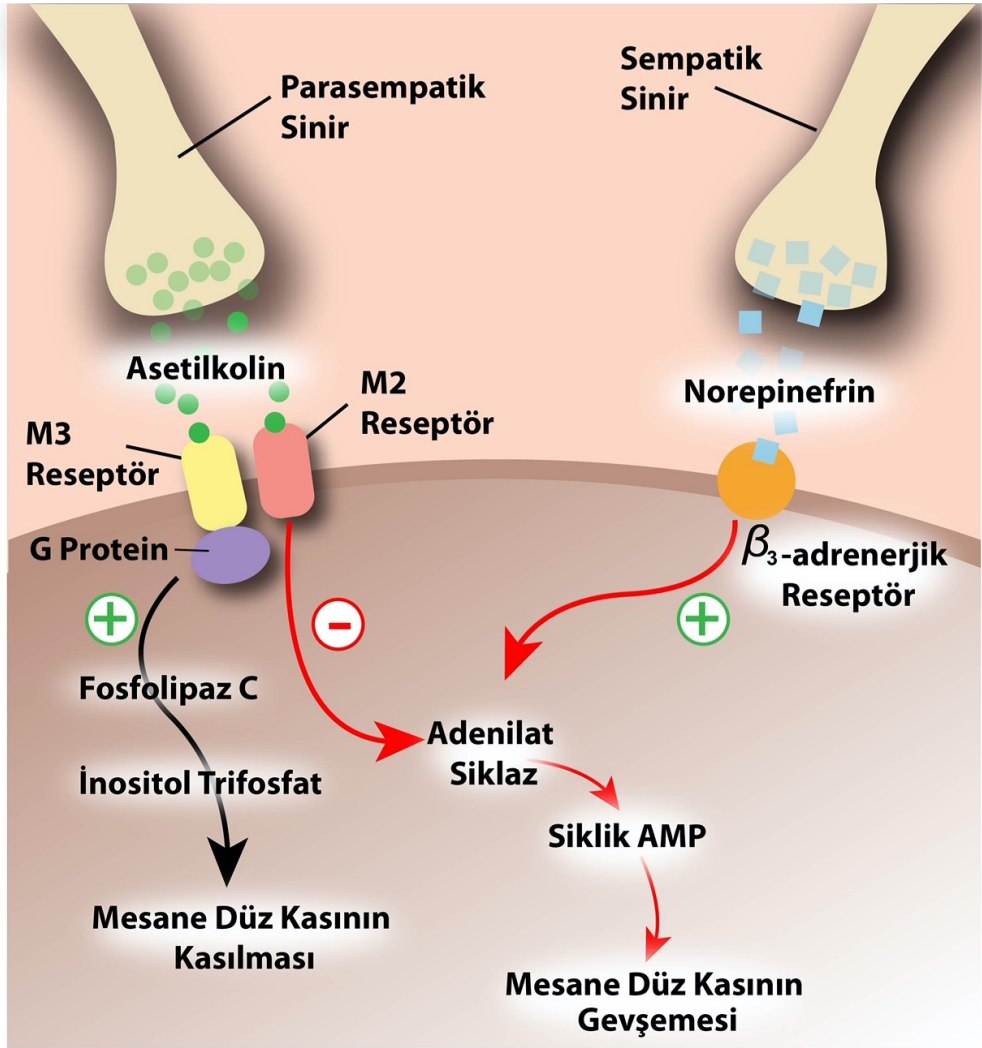
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul²

1) Aşırı aktif mesane nedir?

Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu Uluslararası Kontinans Derneği tarafından herhangi bir kanıtlanmış enfeksiyon ya da görünür bir patoloji olmaksızın, idrar kaçırmanın eşlik ettiği ya da etmediği ani sıkışma hissi, sık idrar yapma ve noktüri durumu olarak tanımlanmıştır. Yetişkin popülasyonunun %11-16' sını etkilediği tahmin edilmektedir. Başka bir çalışmada ise 40 yaş üzerindeki erkeklerin %36'sında ve kadınların %43'ünde aşırı aktif mesane semptomlarının bulunduğu bildirilmiştir.

AAM, kadın ve erkekte görülebilir: hayat kalitesi, cinsel fonksiyonlar, uyku ve mental sağlık üzerine önemli etkiler oluşturabilir. AAM patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte birlikte detrusorün, periferik sensorial ve motor sinirlerin, sensorial sıkışma hissine ve mesanenin dolum fazında istemsiz kasılmalarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Mesane dolumu sırasında "detrusor aşırı aktivitesi" adı verilen istemsiz mesane kontraksiyonları gözlemlenebilir. Bu kontraksiyonlar AAM semptomları olan hastaların ancak yarısında gözlenen bir durumdur.

Asetilkolinin parasempatik post ganglionik muskarinik reseptörlere bağlanması mesane kontraksiyonunun ana mekanizmasını oluşturmaktadır. Fosfolipaz C'nin aktive olmasıyla inositol trifosfat ve diaçilgliserol oluşur. İnositol trifosfat, sarkoplazmik retikulumdan hücre içi kalsiyum salınımını indükler. Kalsiyum kalmoduline bağlanır ve miyozin hafif zincir kinazı aktive ederek miyozin hafif zincirlerini fosforile eder.



2) Aşırı aktif mesanede tedavi yöntemleri nelerdir?

Aşırı aktif mesanenin tedavisinde ilk basamakta konservatif tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. Bu yöntemler; mesane eğitimi, tuvalet alışkanlıklarının düzenlenmesi, diyet değişiklikleri pelvik taban eğitimi ve biofeedback'ten oluşmaktadır. Konservatif yöntemlerin başarılı olmadığı olgularda medikal tedavi endikedir.

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kabul edilebilir etkinlik sonuçlarıyla tolterodin, trospium, solifenasin, darifenasin, fesoterodin, oksibutunun ve propiverinin Oxford Değerlendirme Sistemine göre birinci seviyede kanıt derecesine sahip

olup ICS tarafından AAM' nin tedavisinde "A derecesinde" önerilmektedir. Benzer şekilde antimuskarinik ajanlar ya da mirabegron Avrupa Üroloji Derneği (EAU) tarafından önerilmektedir.

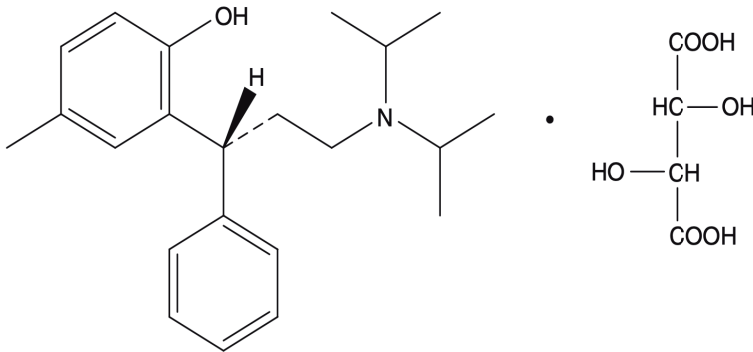
Birçok antimuskarinik preparat mevcut olmakla birlikte, hiçbiri tüm hasta gruplarında bir diğerine göre üstün bulunmamıştır ve tümü rahatsızlık verici yan etkiler oluşturabilir.

Mevcut preparatlar arasında farklı yan etki profilleri nedeniyle, bu farklılıklar gözletilerek tedavi düzenlenebilir. Uzun salınımlı formların hızlı salınımlı formlara göre serum konsantrasyonlarının daha az dalgalanma göstermesi nedeniyle daha düşük yan etki profiline sahip oldukları bildirilmektedir.

Medikal tedaviye yanıt alınamayan olgularda mesane içi botulinum toksin enjeksiyonu, posterior tibial sinir stimülasyonu ya da sakral sinir stimülasyonu tedavileri önerilebilir.

3) Tolterodin SR nedir?

Tolterodin; AAM tedavisi için spesifik olarak geliştirilen aktif metaboliti muskarinik reseptör antagonisti olan ilk ajandır. Tolterodin SR formu 2001 yılında FDA onayı almıştır. Tersiyer amin yapısında olup düşük lipofilik özellik gösterir. Tolterodin tartarat beyaz bir kristalize tozdur ve pKa değeri 9.87' dir. Oksibutinin ile karşılaştırıldığında 30 kat daha az lipid çözünür olması nedeniyle kan beyin bariyerinden daha az geçer. Tolterodin tartaratın kimyasal ismi (R)-2-[3- [bis(1-metil)-amino]1-fenilpropil]-4-metilfenol [R-(R*,R*)]- 2,3dihidroksibutandioat (1:1) dir. Ampirik formülü $C_{26}H_{37}NO_7$, ve moleküler ağırlığı ise 475.6. Dalton dur. Yapısal formülü aşağıdaki gibidir:



Not: "SR" kısaltması İngilizce' de "sustained release" kelimelerini ifade etmektedir. Bu ifade "extended release" kelimelerinin kısaltması olan "ER" ile aynı anlamda kullanılmıştır

4) Tolterodin biyotransformasyonu nasıldır?

Tolterodin karaciğerde metabolize olur ve farmakolojik olarak aktif formu olan 5-hidroksimetil tolterodin (5-HMT) türevine dönüşür. Bu türevin antimuskarinik etkinliği tolterodine benzerdir ve klinik etkinin önemli bir kısmına katkıda bulunur. Her iki metabolit de muskarinik reseptörler üzerine yüksek spesifite gösterirken diğer hücrel reseptörler üzerindeki etkileri önemsiz derecededir.

Tolterodin SR'ın 4 mg dozunda günde bir kez kullanılması önerilmektedir.

Tolterodin SR günde iki kez kullanılan tolterodin IR (hızlı salınımlı) formuna göre serum konsantrasyonları daha stabil olup daha iyi tolerabiliteye sahiptir. SR (yavaş salınımlı) özelliği çözülebilir mikro küre içeren ilaç salınım sistemiyle gerçekleşmektedir. Mikro kürelerin dış yüzeyi yavaş yavaş çözülmesiyle gün içinde daha sabit bir serum konsantrasyonu oluşur. Hızlı salınımlı tolterodin ile karşılaştırıldığında tolterodin SR'ın maksimum konsantrasyonu (C_{max}) %25 daha düşüktür ve minimum serum konsantrasyonu (C_{min}) %150 daha fazladır. Tolterodin SR'ın serum yarı ömrü ($t_{1/2}$) 8,4 saat iken tolterodin hızlı salınımlı formunda bu değer 2 saattir.

Tolterodine SR güçlü metabolizerlerde karaciğerde CYP2D6 ilişkili oksidasyona uğrarken, zayıf metabolizerlerde CYP3A4 ilişkili N-dealkilasyona uğrar. Zayıf metabolizerlerde CYP2D6 enzimi eksik olup toplumun %5-10'unu oluştururlar. CYP2D6 yolağının ürünü 5-HMT olup farmakolojik olarak aktiftir. Tolterodin plazmada primer olarak α 1-asit glikoproteine bağlanır ve bağlanma derecesi ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. İlaç aktivitesi serbest tolterodin SR ve 5-HMT'nin toplamıdır.

Yedi gün boyunca 5 mg dozunda işaretlenmiş tolterodin (^{14}C -tolterodine) verildiğinde %77 oranında idrarla ve %17 oranında feçesle atıldığı bulunmuştur. Tolterodin zayıf metabolizerlerde güçlü metabolizelere göre anlamlı derecede yavaş ekskrete olmaktadır.

5) Etki mekanizması nedir?

Tolterodin SR etkilerini mesanede muskarinik reseptörler üzerinden gösterir. Beş adet muskarinik reseptör alt tipinden M2 reseptörleri mesanede yoğun olarak bulunmasına rağmen mesane kontraksiyonundan asıl sorumlu alt tipin M3 olduğu bilinmektedir. Muskarinik reseptörler yalnızca mesaneye özgü olmayıp beyinde (M1, M3, M4, M5), tükrük bezi (M1, M3), kalp (M2), gastrointestinal düz kas (M2, M3), gözde (M3, M5) bulunmaktadır.

İn vitro, radioligand bağlanma çalışmalarında tolterodin ve aktif metaboliti olan 5-HMT'nin herhangi bir muskarinik reseptör alt tipine spesifik olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen mesanede tükrük bezine oranla fonksiyonel seçicilik gösterdiği bildirilmiştir.

6) İlaç etkileşimleri nelerdir?

Tolterodin ve major CYP enzimlerince metabolize edilen diğer sık reçetelenen ilaçlar arasında anlamlı klinik etkileşim raporlanmamıştır. CYP3A4'ü potent olarak inhibe eden eritromisin, klaritromisin, ketakonazol, itrakonazol ve antiproteazlar kullanan CYP2D6 zayıf metabolizerlerinde artmış tolterodin serum konsantrasyonları nedeniyle önerilmemektedir. Ayrıca mide pH' sını etkileyen ilaçlarda kullanımda dikkatli olunmalıdır.

7) Endikasyon ve kontraendikasyonları nelerdir?

Sıkışma tipinde idrar kaçırma şikâyeti olan ve/veya artmış idrar sıklığı ve sıkışma hissi olan AAM hastalarında endikedir.

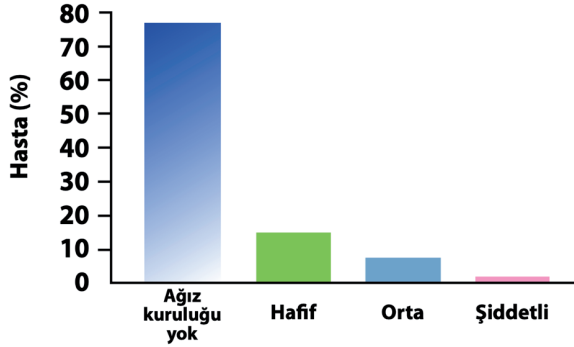
Üriner retansiyon, gastrik retansiyon, kontrol edilmemiş dar açılı glokom, miyastenia gravis ve tolterodin ya da fesoterodine hipersensitivite durumlarında kontraendikedir.

8) SR formunun hızlı salınımlı forma göre sağladığı farklar nelerdir?

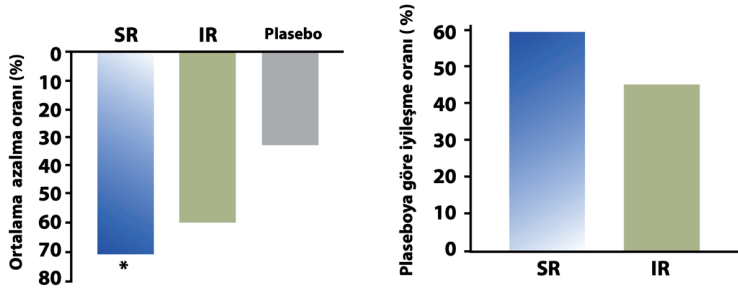
Hızlı salınımlı formu ile karşılaştırıldığında daha yavaş ve sabit bir ilaç salınımına sahiptir. Bu da daha sabit serum konsantrasyonuna ve hasta tarafından daha iyi tolere edilmesini sağlar. Ağız kuruluğu SR formunda hızlı salınımlı forma (IR) göre daha düşüktür.

Van Kerrebroek ve ark. 2001 yılında çok merkezli çift kör plasebo kontrollü çalışmada tolterodin SR, tolterodin IR ve plasebonun etkinlik ve güvenlik çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Günde 8'den fazla idrar sıklığı, haftada en az 5 inkontinans atağı olan toplam 1529 hasta tolterodin 4 mg SR, tolterodin IR 2 mg günde iki kez ya da plasebo kollarından birine 12 hafta boyunca randomize edilmiştir. Tolterodin ER (p=0.0001) ve tolterodin IR (p=0.005) inkontinans ataklarını plaseboya göre anlamlı derecede azaltmıştır. Ayrıca, SR formu IR formuna göre inkontinans atakla-

rını azaltmada %18 daha etkili bulunmuştur ($p < 0.05$). Ağız kuruluğu SR formunda %23 saptanırken, IR grubunda %30 bulunmuştur ($p < 0.02$). Ciddi ağız kuruluğu %1,8 oranında bulunmuştur.



Günde tek yeni 4 mg Tolterodin uzatılmış salımlı formu ile 12 haftalık tedavi sonrası ağız kuruluğu oranı ve maksimum şiddeti



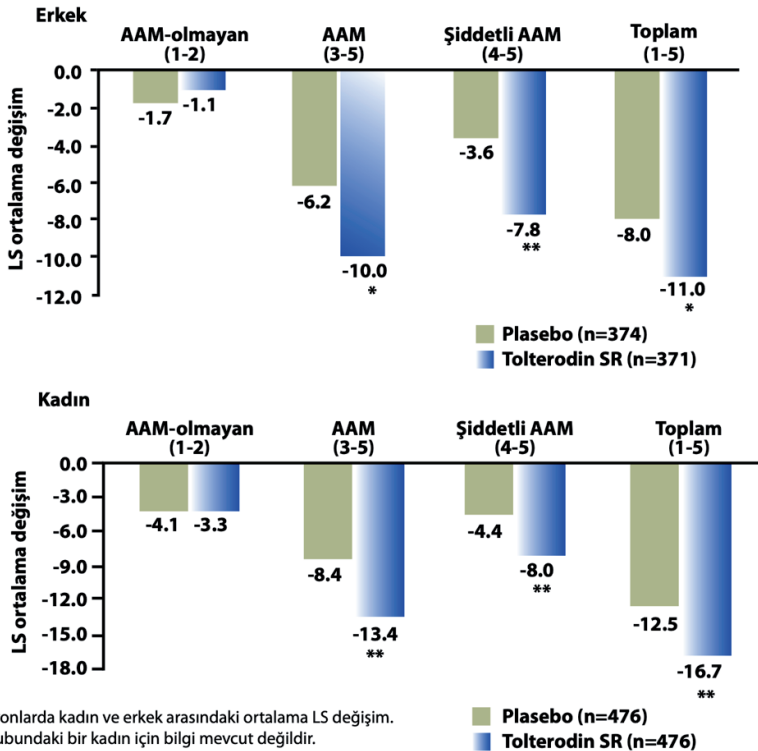
12 haftalık Tolterodin SR (uzatılmış salım), IR (hızlı salım) ve plasebo ile tedavi sonrası inkontinans ataklarında ortalama azalma oranı (%) (*SR vs. IR, $P < 0.05$).

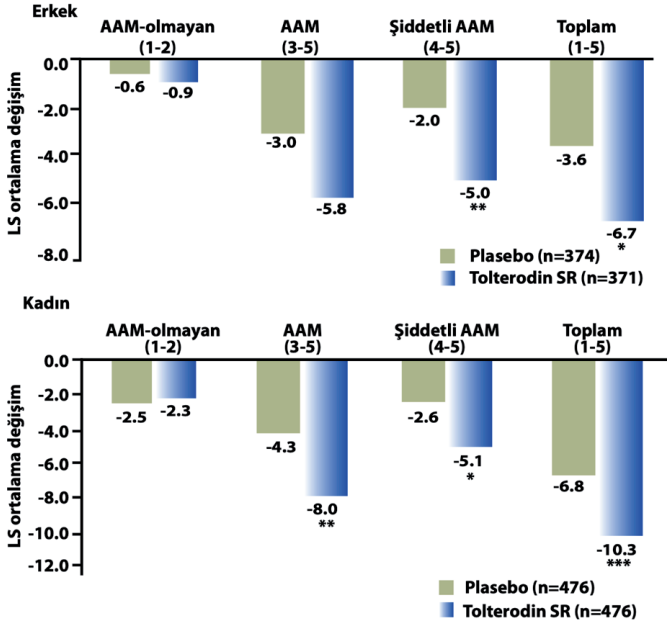
Tolterodin Uzatılmış salımlı (SR) ve hızlı salımlı (IR) için ortalama total miktürasyonlarda (istemli ve inkontinans ataklarında) plaseboya göre iyileşme oranı (%)

Tüm antimuskariniklerin uzun salınımlı formların hızlı salınımlı formlarına göre daha üstün olduğu bir meta analizde gösterilmiştir. EAU, antimuskariniklerin eğer mümkünse uzun salınımlı formlarının tercih edilmesini önermektedir.

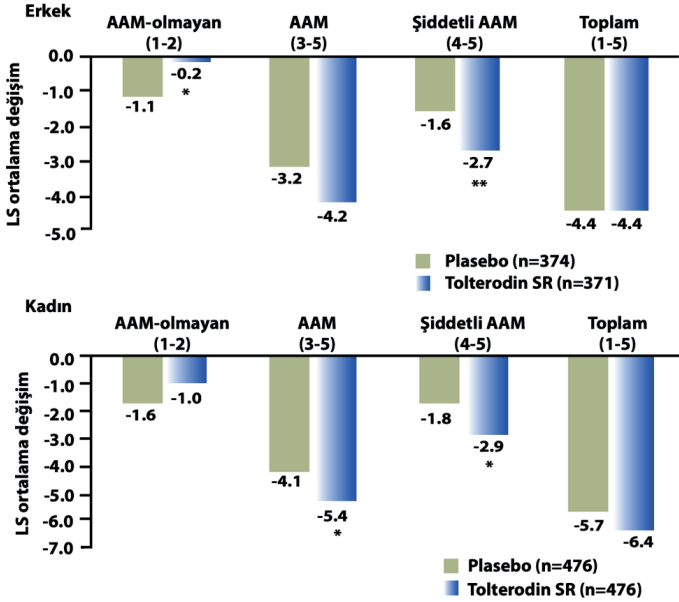
9) Tolterodin 4mg SR etkinlik ve güvenirlilik oranları nasıldır?

Dmochowski ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada tolterodin 4 mg SR'ın plasebo-ya karşı etkinlik ve güvenirliliği değerlendirilmiştir. On iki haftalık çalışmada etkinlik 7 günlük işeme günlükleri ile, her bir işemenin sıkışma hissi oranı sorgulanarak değerlendirilmiştir. Tolterodin SR kolunda plaseboya göre AAM ve şiddetli AAM gruplarında, kadın ve erkeklerde gündüz ve gece anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. En sık gözlenen yan etki ağız kuruluğu, konstipasyon ve baş ağrısı olarak kaydedilmiştir. Kateterizasyon gerektiren üriner retansiyon oranı düşük saptanmakla birlikte tedavi kolu ve plasebo arasında bir fark saptanmamıştır. Tedaviyi bırakma oranları da tedavi kolu ve plasebo arasında anlamlı fark göstermemekle birlikte %12-14 arasında saptanmıştır.





Gün boyunca miktürasyonlarda kadın ve erkek arasındaki ortalama LS değişim. Tolterodin SR grubundaki bir kadın için bilgi mevcut değildir. * p < 0.05; ** p < 0.01 *** p < 0.001. AAM= Aşırı Aktif Mesane LS= Least Squares (En küçük kareler).

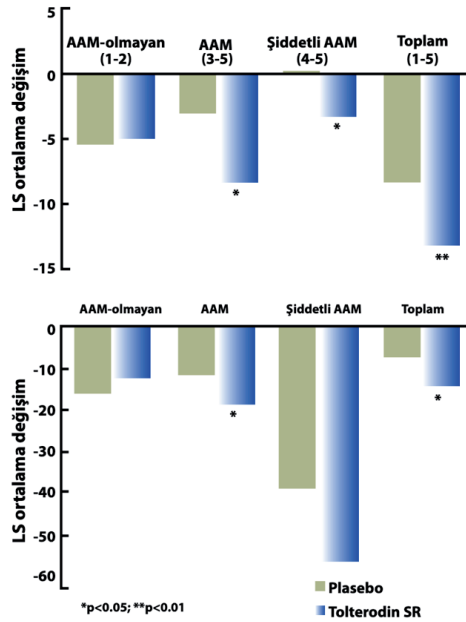


Nöktürnal miktürasyonlarda kadın ve erkek arasındaki ortalama LS değişim. Tolterodin SR grubundaki bir kadın için bilgi mevcut değildir. * p < 0.05; ** p < 0.01. AAM= Aşırı Aktif Mesane LS= Least Squares (En küçük kareler).

10) İnkontinansı olmayan AAM hastalarında ne kadar başarılıdır?

İnkontinansı olmayan AAM hastalarında tolterodin SR'ın iyi tolere edildiği, Nitti ve ark. 2006 yılında yayınladıkları tolterodin 4 mg SR'ın 12 haftalık çift kör plasebo kontrollü çalışmasının pos hoc analizinde gösterilmiştir. Günde 8'den fazla işemesi olan, ortalama nokturi sıklığı 2,5 üzerinde olan hastalar alınmıştır.

İşeme günlüklerinde kaydedilen sıkışma atakları 1-5 arasında bir derece sistemiyle değerlendirilmiştir. Buna göre AAM ilişkili olmayan (1-2), AAM ilişkili (3-5) veya ciddi AAM ilişkili (4-5) olarak derecelendirilmiştir. Pos hoc analize 513 hasta dahil olmuştur (243 plasebo; 270 tolterodine SR; %58 erkek). Başlangıçta hiçbir inkontinansı olmayan bu hastaların işeme günlükleri değerlendirildiğinde işemelerin %47'si AAM ilişkisiz ve %12'si ciddi AAM olarak sınıflandırılmıştır. On iki haftalık tedavinin sonunda tolterodin SR'ın ortalama sıkışma oranı, günlük AAM ilişkili işeme, şiddetli AAM ilişkili işeme ve toplam işeme sayısını plaseboya göre anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.



Başlangıçtan 12. haftaya kadar 24 saatteki sıkışma derecelendirme kategorisine göre işeme/ hafta (A) Sayıca (Ortalama LS) (B) Rölatif (ortalama yüzde) değer verilerin normal olmayan dağılımı nedeniyle ortalama ve medyan yüzde değişiklikleri gösterilmektedir. LS (en küçük kareler)

11) Karışık tipte inkontinanstaki etkili midir?

Sıkışma inkontinansı dominant olup karışık tipte inkontinansı olan 854 kadının dahil olduğu çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 8 hafta sonunda tolterodin SR grubunda haftalık sıkışma inkontinansı ataklarında-12.3 azalma olurken plasebo grubunda -8.0 azalma olduğu saptanmıştır. Stres inkontinans atakları açısından herhangi bir etki gözlenmemiştir. Tolterodin SR grubunda tedavi faydalınım oranı %76, plasebo grubunda % 55 saptanmıştır ($p<0.001$). Tedavi grubu için hayat kalitesinin değerlendirildiği 10 alandan 9'unda plaseboya göre üstünlük bulunmuştur.

12) Noktüri üzerine etkili midir?

Rackley ve ark. tarafından gerçekleştirilen tolterodin 4 mg SR' ın noktüri üzerine etkilerinin araştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada, AAM ve noktüri (en az 2.5 atak) semptomları olan 850 hasta 12 hafta boyunca işeme günlüğü değişkenleri açısından takip edilmiştir. Hastalar tolterodin 4 mg SR ya da plaseboyu yatmadan dört saat önce almışlardır. Her bir işeme AAM ilişkili olup olmadığına göre sınıflandırılmış, AAM ilişkili olanlar da şiddetli ya da şiddetli olmayan şeklinde gruplandırılmıştır. Tolterodin SR grubunda AAM noktürnal sıkışma hissi sıklığı plaseboya göre şiddetli ya da şiddetli olmayan grupta anlamlı derecede azalmıştır. Gün içindeki semptomlar değerlendirildiğinde de benzer şekilde tolterodin SR grubunda total ve AAM ilişkili işeme sıklıklarında azalma saptanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre tolterodin SR' ın gece dozu noktüri semptomları üzerine etkili olmakta ve etkileri gün içerisinde de devam etmektedir.

13) Tolterodin SR'ın hastaların hayat kalitelerini iyileştirme üzerine etkileri nasıldır?

Sık idrara çıkma ve sıkışma tipinde idrar kaçırma şikayetleri olan 987 AAM hastasının yer aldığı bir çalışmada semptomatik iyileşme, sağlıkla ilgili hayat kalitesi ve hasta algısı değerlendirilmiştir. On iki hafta boyunca hastalar tolterodin 4 mg SR ya da plasebo kollarından birine randomize edilmiştir. Tedavi kolunda haftalık sıkışma inkontinans ataklarında %71 azalma gözlenirken, plasebo kolunda bu oran %33 olarak bulunmuştur. Hasta Mesane Durumu Algısı (Patient Perception of Bladder Condition) (PPBC) anketinde %58' e karşı %45 ilk bir iyileşme ve King Sağlık Anketinde (King's Health Questionnaire (KHQ) 10 alanın 7'sine anlamlı iyileşme saptanmıştır. Toplam 896 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışma olan IMPACT (Improvement in Patients: Assessing symptomatic Control with Tolterodine) çalışmasında da benzer

şekilde mesane günlükü semptomlarında, mesane durumu algısında ve hayat kalitesinde iyileşmeler gözlenmiştir.

14) Kadın cinsel fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri var mıdır?

Rogers ve ark. tolterodin SR'ın AAM semptomları, cinsel ve emosyonel sağlık üzerine etkilerini araştırdıkları bir çalışmada 413 kadın 12 hafta boyunca tolterodin 4 mg SR ya da plaseboya randomize edilmiştir. Kadınlar, çalışmanın başlangıcında ve 12 hafta sonunda 5 günlük mesane günlükü, Cinsel Yaşam Kalitesi Ölçeği - Kadın (Sexual Quality of Life Questionnaire-Female) (SQOL-F), Pelvik Organ Prolapsusu/ Üriner İnkontinans Cinsel Fonksiyon Soru Formu (Pelvic Organ Prolapse/Uriner Incontinence Sexual Function Questionnaire) (PISQ) ve Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) formlarını doldurmuşlardır. On iki haftanın sonunda tedavi grubunda sıkışma inkontinansı ataklarında ($p = 0.0029$), total inkontinans ataklarında ($p = 0.0006$), AAM ilişkili işemelerde ($p < 0.0001$), günlük ped sayısında ($p = 0.00024$) anlamlı derecede iyileşme sağlamıştır. Benzer olarak SQOL-F ($P = 0.004$), PISQ total ($P = 0.009$), and HAD Anxiety ($P = 0.03$) skorlarında da plaseboya göre anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.

15) Erkeklerde AÜSS' de alfa blokerler ve 5 α -redüktaz inhibitörleri ile tolterodin kombine kullanılabilir mi?

Tolterodin SR, benign prostat büyümesi olan ve AAM ilişkili sıkışma ve sık idrar hissi olan erkeklerin tedavisinde güvenli ve etkilidir.

EAU kılavuzlarında esas olarak mesane dolum semptomları olan orta ve şiddetli AÜSS şikayetleri olan erkeklerde antimuskariniklerin kullanımı, "güçlü öneri" derecesinde önerilmektedir. Antimuskarinik monoterapisinin sıkışma hissi, sıkışma tipinde inkontinans ve artmış idrara çıkma sıklığı şikayetlerini anlamlı derecede düzeltebileceğine yönelik kanıtlar bulunmaktadır.

Bununla birlikte antimuskarinik monoterapi, artmış post miksiyonel rezidüel (PMR) idrar hacmine neden olabilir. Başlangıç PMR değeri >150 mL olan erkeklerde antimuskariniklerin kullanımı önerilmemektedir (zayıf öneri derecesi).

Alfa blokerler ve tolterodin kombinasyonu ile ilgili yapılmış çok çalışma bulunmamasıyla birlikte "Tolterodine and Tamsulosin in Men With LUTS Including OAB: evaluation of Efficacy and Safety" (TIMES) çalışmasında tamsulosin ve tolterodin kombinasyonu alan hastalarda tedavi faydalanım oranı %80, sadece tamsulosin alanlarda

%71, sadece tolterodin alanlarda %65 ve plasebo alanlarda %62 bulunmuştur. On iki haftanın sonunda sadece kombinasyon tedavisi alanlarda IPSS, hayat kalitesi ve depolamaya ait IPSS skorlarında anlamlı iyileşmeler bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca PSA değeri <1.3 ng/ml ya da prostat hacmi <29 ml olan erkeklerin tolterodin monoterapisinden fayda sağladıkları bildirilmiştir. Ağız kuruluğu, kabızlık gibi yan etkiler kombinasyon grubunda alfa bloker grubuna göre daha sık görülmüştür.

Tolterodin SR 5 α -redüktaz inhibitörleri ile de kombine edilebilir. Chung ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 6 ay boyunca dutasterid tedavisine ek olarak tolterodin SR eklenmesi sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve noktüride anlamlı azalmalara neden olmuştur. IPSS depolama skorları ortalama 9.8'den 4.5'e (p <0.001) gerilemiştir. Hastaların %7,5'i ağız kuruluğu bildirirken hiçbir hastada üriner retansiyon gelişmemiştir.

16) Diğer antimuskariniklere göre etkinlik karşılaştırılması nasıldır?

Bugüne kadar antimuskariniklerin bire bir karşılaştırmasının yapıldığı 40'ın üzerinde randomize kontrollü çalışma ve 8 sistematik derleme mevcuttur. Neredeyse bunların tümünü endüstri sponsorlu çalışmalar oluşturmaktadır. Bazı çalışmalarda denenen ilacın doz titrasyonuna karşın karşılaştırılan ilaçta titrasyonunun yapılmadığı durumlar mevcuttur. Genel olarak bu çalışmalar ruhsatlandırma için tasarlanmış olup kısa süreli (on iki hafta) etkinlik ve yan etki karşılaştırmalarını içermektedir. EAU inkontinans kılavuzunda bu çalışmalardan elde edilen verilerin günlük hayata yansımalarının sorgulanabilir olduğu bildirilmektedir. Bu kılavuzda herhangi bir antimuskarinik molekülün sıkışma inkontinansında bir diğeri üzerine üstünlüğü konusunda sınırlı bilgi mevcut olduğu "1b" kanıt derecesinde bildirilmektedir.

17) Yan etkileri nelerdir?

Muskarinik reseptörlerin vücutta yaygın olarak bulunması, antimuskariniklerin ağız kuruluğu, kognitif problemler, taşikardi, konstipasyon ve bulanık görme gibi yan etkilere neden olmasını sağlamaktadır.

Tolterodin SR'ın en sık görülen yan etkisi ağız kuruluğudur (%12,9-%22,3). Bunun dışında konstipasyon, baş ağrısı da görülebilir. Daha nadir olarak gastrointestinal yakınmalar, görme bozuklukları (%1) ve santral sinir sistemi yan etkileri görülebilir (%5-8). Dozun gece alınması etki kaybı yaşamadan bu yan etkilerin azalmasını sağlayabilir.

Kardiyak yan etkiler özellikle yaşlı popülasyonda önemli olabilir. Tolterodin SR'ın klinik olarak önemli bir kardiyak yan etkiye neden olduğu bildirilmemiştir. Tolterodin'in hızlı salınımlı formunun yüksek dozda kullanılması (4 mg günde 2 kez) QTc aralıklarında önemli bir etki oluşturmamıştır. Kötü metabolizerlerde QTc aralığında daha fazla bir uzama görülse de çalışma tolterodinin hızlı salınım formuyla gerçekleştirildiğinden SR formunda bu etki ihtimali daha düşüktür.

18) Yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranı nedir?

Antimuskariniklerin klinik çalışmalarda uyum oranları 9-24 aylık periyotta %63-81 arasında değişmektedir. Bu oran toplumda yapılan çalışmalarda 6-24 aylık periyotta %22-33 seviyesine kadar azalmaktadır. Chapple ve ark. 2008 yılında yaptıkları bir meta-analizde 29.269 kadında yapılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Altı aylık düzeltilmiş tedaviyi bırakma kümülatif insidansı tolterodin SR' da %54 (%95 CI 52.3 – 57.7), oksibutininde %71, hızlı salınımlı tolterodinde % 61 ve uzun salınımlı oksibutininde % 57 bulunmuştur. Bu meta-analizde tolterodin SR 4 mg herhangi bir yan etki nedeniyle ilacı bırakma riski plasebodan anlamlı derecede düşük olan tek formülasyon olarak bulunmuştur. (RR: 0.71; 95% CI, 0.53–0.95; p = 0.02).

19) Diğer anti muskariniklere göre yan etki karşılaştırması nasıldır?

Tolterodin SR muskarinik reseptör alt tiplerine selektif olmasa da tükürük bezine göre mesanede fonksiyonel selektif olduğu gösterilmiştir. Oksibutininin uzun salınımlı formu ile tolterodin SR'ın karşılaştırıldığı bir çalışmada tolterodin SR'ın ağız kuruluğu oranı %22 saptanırken oksibutininin ER' da bu oran % 29 bulunmuştur (p =0.02).

EAU kılavuzlarında her ne kadar orta ve şiddetli derece ağız kuruluğu oranları benzer olsa da oksibutininin ER'ın tolterodin SR'dan daha fazla oranda ağız kuruluğuna neden olduğu bildirilmektedir.

Tolterodinin göreceli olarak daha düşük lipofilik oluşu kan beyin bariyerini geçme potansiyelini azaltmaktadır. Tolterodinin minimal derecede elektroensefalografik değişikliklere neden olduğu bilinirken oksibutininin ciddi etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Yine de tolterodin kullanımı ile ilgili özellikle yaşlı hastalarda olası kognitif yan ekiler açısından dikkatli olunmalıdır.

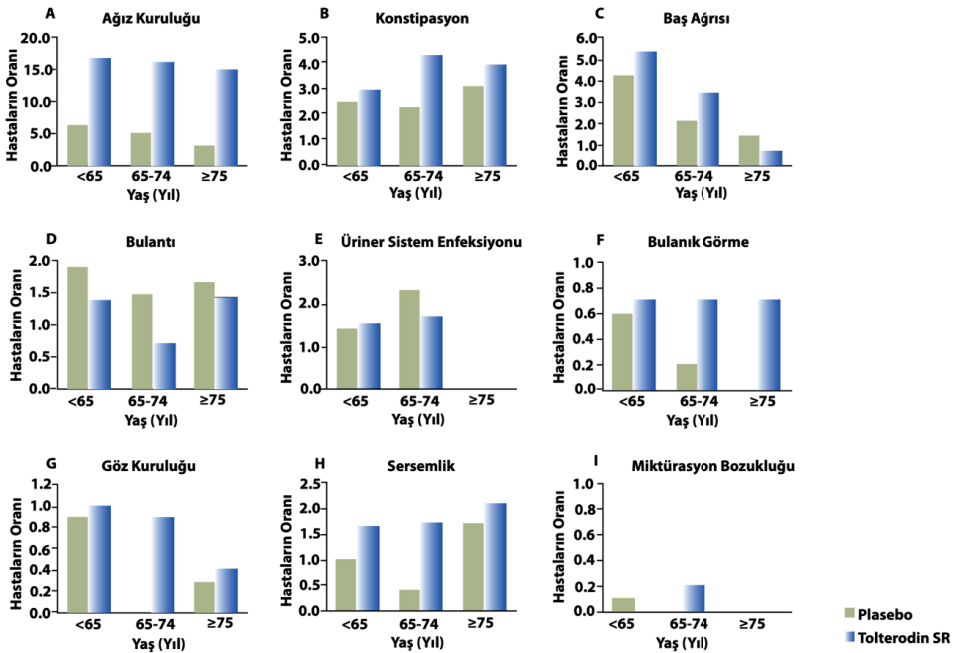
Solifenasin 5 mg ve 10 mg ile tolterodin 4 mg SR'ın etkinlik ve güvenirliliğinin karşılaştırıldığı STAR (Solifenacin and Tolterodine as an Active Comparator in a Randomized

çalışmasında ağız kuruluğu ve konstipasyon oranları solifenasin grubunda daha fazla görülmekle birlikte bu yan etkilerin hafif ya da orta şiddette olduğu bildirilmiştir.

Fesoterodin 4 ve 8 mg, tolterodin 4 mg SR ve plasebonun karşılaştırıldığı 2417 hastadan oluşan bir çalışmada fesoterodin ile anlamlı olarak daha fazla ağız kuruluğu (%28'e karşı %13) ve konstipasyon bildirilmiştir.

20) Tolterodin SR'ın yaşlılarda kullanımı etkin ve güvenli midir?

Beş adet randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmanın datalarından yapılan pos-hoc analizde tolterodin 4 mg SR'ın yan etki profili <65 yaş (n=2531), 65-74 yaş (n=1059) ve ≥75 yaş (n=573) hastalar arasında karşılaştırılmıştır. İlacı bırakma oranları ≥75 yaş grubunda <65'e göre yüksek bulunmakla birlikte bu hastalarda plasebo da benzer şekilde bırakılmıştır. Ağız kuruluğu, baş ağrısı, konstipasyon, bulantı, üriner sistem enfeksiyonları, bulanık görme, kuru göz, baş dönmesi ve işeme bozukluğu yan etkileri incelendiğinde yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Ağız kuruluğu en sık gözlenen yan etki olarak bulunmuştur (<65 yaş, %17; 65-74 yaş, %16; ≥75 yaş, %15). Diğer yan etkiler tüm gruplarda %5 'in altında saptanmıştır.



Yaş ve tedavi gruplarında; Ağız Kuruluğu (A), Konstipasyon (B), Baş Ağrısı (C), Bulantı (D), Üriner Sistem Enfeksiyonu (E), Bulanık Görme (F), Göz Kuruluğu (G), Sersemlik (H), Miktiyasyon Bozukluğu (I) gözlenmesi. TOL SR, Tolterodin uzatılmış salınım

EAU kılavuzlarında da tolterodin SR'ın yaşlılarda gençlere göre benzer etki sağladığı ve yan etki profillerinin benzer olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte yaşlılarda kognitif fonksiyonlar üzerine diğer antimuskariniklerde de gözlemlendiği gibi bir miktar etkisi olduğu ve oksibutininin uzun salınımlı formu ile karşılaştırıldığında daha düşük depresyon oranlarına sahip olduğu belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. <https://www.ics.org/committees/standardisation/terminologydiscussions/overactivebladder>
2. Coyne KS, Sexton CC, Kopp ZS, Ebel-Bitoun C, Milsom I, Chapple C. The impact of overactive bladder on mental health, work productivity and health-related quality of life in the UK and Sweden: results from EpiLUTS. *BJU Int.* 2011;108(9):1459–1471.
3. Link CL, Steers WD, Kusek JW, McKinlay JB. The association of adiposity and overactive bladder appears to differ by gender: results from the Boston Area Community Health survey. *J Urol* 2011;185:955–63.
4. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2011;108(7):1132–1138.
5. Eapen RS, Radoski SB. Review of the epidemiology of overactive bladder. *Res Rep Urol.* 2016;8:71–76.
6. Edward McGuire, Bladder Instability and Stress Incontinence *Neurourology and Urodynamics* 1988; 7563-567.
7. American Urological Association Diagnosis & Treatment Algorithm: AUA/SUFU Guideline on Non-Neurogenic Overactive Bladder in Adults. 2014. [February 2, 2016].
8. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJ. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:
9. Newman DK, Wein AJ. *Managing and Treating Urinary Incontinence*, 2nd ed. 2009; Health professions Press.
10. Postlind H, Danielson A, Lindgren A, Andersson SH: Tolterodine, a new muscarinic receptor antagonist, is metabolized by cytochromes P450 2D6 and 3A in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1998; 26(4):289–293.
11. Novara G, Galfano A, Secco S, D'Elia C, Cavalleri S, Ficarra V, Artibani W: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. *Eur Urol* 2008; 54:740–763.
12. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A; Tolterodine Study Group. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001;57(3):414–421.
13. Dmochowski R, Abrams P, Marschall-Kehrel D, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended release in male and female patients with overactive bladder. *Eur Urol.* 2007;51(4):1054–1064.
14. Nitti VW, Dmochowski R, Appell RA, et al. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in continent patients with overactive bladder and nocturia. *BJU Int.* 2006;97(6):1262–1266.
15. Khullar V, Hill S, Laval KU, et al. Treatment of urge predominant mixed urinary incontinence with tolterodine extended release: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2004; 64:269–74.
16. Rackley R, Weiss J, et al. Nighttime dosing with tolterodine reduces overactive bladder related nocturnal micturitions in patients with overactive bladder and nocturia. *Urology* 2006; 67:731-6
17. Roberts R, Bavendam T, et al. Tolterodine extended release improves patient-reported outcomes in overactive bladder: results from the IMPACT trial. *Int J Clin Pract* 2006; 60:752-8.

18. Kelleher CJ, Reese PR, Pleil AM, Okano GJ. Health related quality of life of patients receiving extended release tolterodine for overactive bladder. *Am J Manag Care*. 2002;8 (19 Suppl):S608–S615.
19. Rogers R, Bachmann G, Jumadilova Z, et al. Efficacy of tolterodine on overactive bladder symptoms and sexual and emotional quality of life in sexually active women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(11):1551–1557.
20. Chapple C, Herschorn S, Abrams P, et al. Tolterodine treatment improves storage symptoms suggestive of overactive bladder in men treated with alpha-blockers. *Eur Urol* 2009; 56:534–41.
21. Chung DE, Te AE, Staskin DR, Kaplan SA. Efficacy and safety of tolterodine extended release and dutasteride in male overactive bladder patients with prostates >30 grams. *Urology*. 2010;75(5):1144-1148. doi:10.1016/j.urology.2009.12.010
22. Burnett AL, Wein AJ, Benign prostatic hyperplasia in primary care: what you need to know. *J Urol* 2006; 175:S19–24.
23. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, et al. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int* 2004; 94:817–20.
24. Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. *J Urol* 2003; 169:2253–6.
25. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, et al. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:2319–28.
26. MacDiarmid SA, Peters KM, Chen A, et al. Efficacy and safety of extended release oxybutynin in combination with tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in men: randomized, double-blind, placebo controlled study. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:1002–10.
27. EAU guidelines on Urinary Incontinence: <https://uroweb.org/guideline/urinary-incontinence/>
28. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1995–2000.
29. Newman DK, Wein AJ. *Managing and Treating Urinary Incontinence*, 2nd ed. 2009; Health professions Press.
30. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of anti- muscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008; 54:543–62.
31. Diokno A, Appell R, et al. Prospective, randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95.
32. Torodova A, Vonderheid-Guth B, et al. Effects of tolterodine, trospium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001;41:636-44
33. Chapple C, Martinez-Garcia R, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70.
34. Chapple C, Van Kerrebroeck P, et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. *Eur Urol* 2007;52:1204-12.
35. Griebing TL, Kraus SR, Richter HE, Glasser DB, Carlsson M. Tolterodine extended release is well tolerated in older subjects. *Int J Clin Pract*. 2009;63(8):1198–1204.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2. Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2. Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
23. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
24. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
25. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
26. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
27. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
28. Mesane Kanseri İntrevezikal Tedaviler
29. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
30. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
31. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
32. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
33. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri
34. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
35. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
36. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
37. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
38. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
39. Tribulus Terrestris (TT)'in Erektile disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
40. Üroloji Pratiğinde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
41. Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
42. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
43. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
44. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr



İlaç'ın koşulsuz katkılarıyla hazırlanmıştır.