

DOPADY ZMĚNY ANTIMUSKARINIKA NA KVALITU ŽIVOTA U PACIENTŮ S HYPERAKTIVNÍM MĚCHÝŘEM – VÝSLEDKY STUDIE VEST

The impact of changing antimuscarinics on quality of live in patients with overactive bladder – results of the VEST trial

Lukáš Holub, Petr Hušek, Josef Košina, Jaroslav Pacovský, Miloš Brodák

Urologická klinika LF a FN Hradec Králové

Došlo: 8. 11. 2017

Přijato: 14. 2. 2018

Kontaktní adresa:

MUDr. Lukáš Holub
Urologická klinika LF a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
e-mail: lukas.holub@fnhk.cz

Střet zájmů: žádný

Prohlášení o podpoře:

Studie byla podpořena společností Astellas.

SOUHRN

Holub L, Hušek P, Košina J, Pacovský J, Brodák M. Dopady změny antimuskarinika na kvalitu života u pacientů s hyperaktivním měchýřem – výsledky studie VEST.

Cíl: Autoři prezentují výsledky multicentrické, neintervenční, prospektivní, jednoramenné, observační studie, jejímž cílem bylo vyhodnotit účinek solifenacinu na kvalitu života (QoL) pacientů léčených předem jiným antimuskarinikem pro hyperaktivní měchýř (OAB) a porovnat účinky solifenacinu podle předchozí léčby antimuskariniky.

Materiál a metoda: V rámci studie byl hodnocen reprezentativní vzorek OAB populace (2 000 pacientů zahrnutých do 60 center v České republice, 1 481 pacientů ukončilo všech pět hodnocení a 1 892 pacientů mělo výchozí a alespoň jedno post-léčebné hodnocení). Metodou k ověření byly dotazníky spokojenosti s léčbou: dotazník vnímání spokojenosti s léčbou (TS-VAS), krátká forma dotazníku hyperaktivního močového měchýře (OAB-q SF) a Evropský dotazník kvality života (EuroQoL – EQ-5D-5L).

Výsledky: Zlepšení příznaků QoL a OAB bylo pozorováno po dobu 12 měsíců u populace pacientů léčených solifenacinem 5–10 mg a dříve léčených jinými antimuskariniky. Vývoj celkového skóre OAB není ($p = 0,45$) významně ovlivněn předchozí léčbou.

Skóre OAB-q SF, včetně celkového skóre HRQoL, všech podskupin HRQoL a skóre závažnosti příznaků, se ve sledovaném období zlepšily. Změny v skóre TS-VAS také prokázaly zlepšení celkové QoL během studovaného období. EQ-5D-5L ukázal posun směrem ke zlepšení kvality QoL pro všechny rozměry. Údaje ze tří denních deníků močového měchýře prokázaly zlepšení průběhu symptomů OAB v průběhu studie, včetně frekvence, naléhavosti

vosti, nykturie a inkontinence. Solifenacin neměl žádný významný účinek na postmikční reziduum či vyšší riziko retence moči nebo jakýkoli účinek na průtok moči. Solifenacin byl v této studii dobře tolerován.

Závěr: Studie ukazuje statisticky významné zlepšení téměř všech hodnocených parametrů. Podle výsledků je solifenacin vhodným léčivem pro pacienty, kteří selhávají při léčbě jiným antimuskarinikem.

KLÍČOVÁ SLOVA

Antimuskarinikum, hyperaktivní měchýř, solifenacin.

SUMMARY

Holub L, Hušek P, Košina J, Pacovský J, Brodák M. The impact of changing antimuscarinics on quality of life in patients with overactive bladder – results of the VEST trial.

Primary Objective: The authors present the results of a multicentre, noninterventional, prospective, one-arm, observational study into the effect of solifenacin on the quality of life versus previous antimuscarinic treatment.

Method: Satisfaction with treatment was measured by Perception of Treatment Satisfaction (TS-VAS), Over Active Bladder-q Short Form (OAB-q SF) and EuroQol Group scoring system (EQ-5D-5L)

Results: A representative sample of the OAB population was evaluated in the study (2000 patients included in 60 centers in the Czech Republic, 1481 patients completed all 5 evaluations and 1,892 patients had baseline and at least 1 post-treatment). Improvements in QoL and OAB symptoms were observed over a period of 12 months in the population of patients treated with solifenacin 5–10 mg and previously treated with other antimuscarinic agents. OAB-q SF scores, including Total HRQoL Score, all HRQoL subscores and Symptom Severity Score, all improved over the study period. Changes in TS-VAS scores also demonstrated improvements in overall QoL over the study period. The EQ-5D-5L showed shifts towards improved QoL for all dimensions. Data from 3-day bladder diaries demonstrated im-

provements in OAB symptoms over the course of the study, including frequency, urgency, nocturia and incontinence. Solifenacin was well tolerated in the current study with only 15 non-serious, mild adverse events reported, mainly dry mouth (n=12). Solifenacin did not have any notable effect on post-void residual volume, risk of urinary retention or any effect on urinary flow rate.

Conclusion: The study shows statistical improvements in all parameters evaluated. According to the results, solifenacin is a suitable drug for patients who fail treatment with other antimuscarinics.

KEY WORDS

Antimuscarinics, overactive bladder, solifenacin.

.....

ÚVOD

Hyperaktivní močový měchýř (OAB) je relativně časté onemocnění (postihuje více než 10 % světové populace) a může mít negativní dopad na kvalitu života (QoL) (1, 2, 3). Mezinárodní společnost pro kontinenci (ICS) definuje OAB jako „urgenci s nebo bez urgentní inkontinence, obvykle se zvýšenou denní frekvencí a nykturií“ (4, 5). Definice platí, pokud není potvrzená infekce nebo jiná patrná patologie (4).

Antimuskarinové preparáty jsou v současné době základem farmakologické léčby symptomů OAB. Léčba však může být u mnoha pacientů nedostatečná kvůli nedostatečné účinnosti, špatné snášenlivosti a/nebo špatné compliance (6). Přechod od jednoho antimuskarinického léku k jinému u pacientů se suboptimální odpovědí nebo nežádoucími účinky může zlepšit symptomy OAB a poskytnout zlepšení kvality života (7).

Solifenacin je antagonist muskarinových receptorů, který byl schválen v USA a Evropě v roce 2004. Je prokázáno zlepšení příznaků OAB, včetně inkontinence, urgency a frekvence, s nízkým výskytem nežádoucích účinků omezujících léčbu (AE) (8, 9).

Prezentovaná studie byla navržena tak, aby zhodnotila účinnost a snášenlivost solifenacinu a jeho vliv na kvalitu života související se zdravím (HRQoL) u pacientů s reziduálními symptomy OAB nebo špatnou snášenlivostí po léčbě jinými antimuskarinovými preparáty.

Účelem této studie bylo zhodnotit účinnost solifenacinu u pacientů v České republice, kteří byli neúspěšně léčeni předchozí antimuskarinovou léčbou.

MATERIÁL A METODY

Všichni pacienti byli léčeni solifenacinem jako součást standardní péče. Rozhodnutí o léčbě pacienta solifenacinem bylo provedeno ošetřujícím lékařem před zařazením do této neintervenní studie. Vstupní kritéria se shodovala se souhrnem údajů o přípravku (SPC). Doba trvání účasti každého pacienta byla 12 měsíců po zahájení léčby solifenacinem. Při zařazení do studie byly zaznamenány demografické a výchozí charakteristiky zahrnující předchozí léčbu, dotazníky pro pacienty [dotazník vnímání spokojenosti s léčbou (TS-VAS), krátká forma dotazníku hyperaktivního močového měchýře (OAB-q SF) a Evropský dotazník kvality života (EuroQoL – EQ-5D-5L)], symptomy OAB (třídenní mikční deník), reziduální moč po mikci (PVR), maximální průtok (Q_{max}), nežádoucí účinky. Všechna data zaznamenaná vyšetřujícím lékařem ve formuláři hlášení případu (CRF) při rutinních návštěvách pacienta. Pacient byl instruován dokončit deník ve třech po sobě jdoucích dnech před zahájením léčby solifenacinem. Po jednom (návštěva 2, V2), třech (návštěva 3, V3), šesti (návštěva 4, V4) a dvanácti (návštěva 4, V5) měsících léčby solifenacinem byl pacient požádán o vyplnění mikčního deníku po dobu tří po sobě jdoucích dnů před svou návštěvou. Pacient byl instruován, aby vrátil vyplněné deníky močového měchýře a navštívil lékaře dva a tři přibližně šest a dvanáct měsíců po zahájení léčby přípravkem solifenacin. Byly zaznamenány jakékoliv změny konkomitantní medikace nebo výskyt nežádoucích účinků, vyplněny mikční deníky pacientů a dotazníky OAB-q SF, TS-VAS a EQ-5D-5L.

Primárními cíli bylo zhodnotit účinek solifenacinu na QoL u pacientů dříve léčených antimuskarinovými preparáty, měřeno OAB-q SF, TS-VAS a EQ-5D-5L.

Vedlejší cíle zahrnovaly hodnocení změn v QoL podle předchozí antimuskarinové léčby (skupiny: propiverin, oxybutynin, trospium, tolterodin, darifenacin, fesoterodin, další), hodnocení změn v QoL podle pohlaví, hodnocení změn symptomů OAB (frekvence/24 h, epizody urgencí/24 h, epizody urgentní inkontinence (UUI)/24 h, epizody nokturie/24 h) oproti výchozím hodnotám, perzistence na terapii a bezpečnost léčby.

Sběr dat probíhal v centrech specializované urologické péče v České republice ($n = 60$). Bylo zařazeno celkem 2 000 pacientů s diagnózou OAB, kterým byl předepsán solifenacin 5 mg nebo 10 mg po neúspěšné léčbě jiným antimuskarinem v průběhu předchozích čtyř týdnů. 1 481 pacientů dokončilo všech pět hodnocení [podle populace podle protokolu (PP)] a 1 892 pacientů mělo výchozí hodnocení a alespoň jedno hodnocení po začátku léčby [populace s úmyslem léčby (ITT)]. Sestava bezpečnostních analýz (SAF) zahrnovala všechny subjekty, které dostaly alespoň jednu dávku solifenacinu.

Závažné porušení protokolu bylo přezkoumáno pověřenou osobou. Údaje od subjektů, u kterých byla poskytnuta data nedostatečná, byly vyloučeny z analýzy.

Všechny statistické analýzy byly deskriptivní. V této studii nebyla testována žádná formální hypotéza. Byl použit statistický software: IBM SPSS, v. 20.0.

Byl stanoven průměr, směrodatná odchylka, medián, minimální a maximální hodnoty pro proměnné a frekvence a procenta pro kategorické proměnné.

Změny proměnných posuzované při různých návštěvách byly analyzovány pomocí statistického testu vhodného pro distribuci. Statistické testy a hodnoty p , které jsou k nim vázány, by měly být považovány za hypotézu, která je pouze výsledkem. Pokud byla provedena statistická zkouška, byla použita významná hodnota $\alpha = 0,05$.

Do studie bylo zařazeno 703 mužů (35,2%) a 1 297 žen (64,9%). Pacienti ve studii byli ve věku

mezi 29 a 93 lety (průměr 59,6 roku, medián 60). Přibližně 50 % účastníků studie bylo ve věku ≥ 60 let. Doba trvání symptomů OAB se pohybovala v rozmezí od 1 do 141 měsíců (medián 18 měsíců) a od doby od diagnózy od 1 do 140 měsíců (medián 17 měsíců). Všichni pacienti byli léčeni jiným antimuskarinikem než solifenacinem během čtyř týdnů do zahájení studie. 741 pacientů (37,1 %) přešlo z tropsia, 369 (18,5 %) z fesoterodinu, 247 (12,4 %) z tolterodinu, 246 (12,3 %) z oxybutyninu, 25 (1,3 %) z darifenacinu. Zbývajících 126 pacientů (6,3 %)

přešlo z „jiných“ antimuskarinových léčiv (tabulka 1). Použití inkontinenčních pomůcek bylo zaznamenáno u 197 pacientů (9,9 %).

Ze 703 mužů byla u 477 (67,9 %) diagnostikována také benigní hypertrofie prostaty (BPH). U mužů s BPH bylo 279 (58,5 %) léčeno farmakoterapií tamsulosin (67,4 %), fytoterapie (32,6 %), finasterid (18,6), alfuzosin (17,6 %), doxazosin (15,8 %), terazosin (1,1 %) a jiné (5,7 %).

Při první návštěvě bylo 1 598 pacientům (79,9 %) předepsáno 5 mg solifenacinu denně a 40

Tab. 1. OAB diagnóza a předchozí léčba

Tab. 1. The diagnosis of OAB and previous treatment

Parametr	Categorie	PPS		mITT		FAS	
	Statistika	(n = 1 481)		(n = 1 892)		(n = 2 000)	
Trvání symptomů OAB (měsíce)	n	1 481	(100 %)	1 892		2 000	
	průměr	25,2		25,1		25,0	
	SD	24,7		24,4		24,4	
	Min	1		1		1	
	Medián	18		18		18	
	Max	123		141		141	
Trvání příznaků OAB	Do 1 roku	630	(42,5 %)	793	(41,9 %)	847	(42,4 %)
	1–2 roky	206	(13,9 %)	276	(14,6 %)	284	(14,2 %)
	2–3 roky	189	(12,8 %)	253	(13,4 %)	267	(13,4 %)
	> 3 roky	456	(30,8 %)	570	(30,1 %)	602	(30,1 %)
Způsob diagnózy	Symptomaticky	1 116	(75,4 %)	1 412	(74,6 %)	1 495	(74,8 %)
	Urodynamicky	76	(5,1 %)	99	(5,2 %)	101	(5,1 %)
	Sympt. a urodyn.	289	(19,5 %)	381	(20,1 %)	404	(20,2 %)
Trvání symptomů OAB (měsíce)	n	1 481		1 892		2 000	
	průměr	24,4		24,2		24,2	
	SD	24,6		24,3		24,3	
	Min	1		1		1	
	Medián	17		17		17	
	Max	122		140		140	
Trvání příznaků OAB	Do 1 roku	656	(44,3 %)	827	(43,7 %)	881	(44,1 %)
	1–2 roky	199	(13,4 %)	265	(14 %)	274	(13,7 %)
	2–3 roky	188	(12,7 %)	252	(13,3 %)	265	(13,3 %)
	> 3 roky	438	(29,6 %)	548	(29 %)	580	(29 %)
Předchozí léčba OAB	Trospium	550	(37,1 %)	706	(37,3 %)	741	(37,1 %)
	Fesoterodine	280	(18,9 %)	353	(18,7 %)	369	(18,5 %)
	Propiverine	187	(12,6 %)	232	(12,3 %)	246	(12,3 %)
	Tolterodine	174	(11,7 %)	231	(12,2 %)	247	(12,4 %)
	Darifenacin	17	(1,1 %)	24	(1,3 %)	25	(1,3 %)
	Oxybutynin	175	(11,8 %)	220	(11,6 %)	246	(12,3 %)
	Jiné	98	(6,6 %)	126	(6,7 %)	126	(6,3 %)

Tab. 2. Dávkování solifenacinu v průběhu léčby**Tab. 2.** Solifenacin dosage during treatment

Parametr	Kategorie/	PPS		mITT		FAS	
	Statistika	(n = 1 481)		(n = 1 892)		(n = 2 000)	
Dávka V1 baseline	5 mg	1 119	(75,6 %)	1 490	(78,8 %)	1 598	(79,9 %)
	10 mg	362	(24,4 %)	402	(21,2 %)	402	(20,1 %)
Změna v dávkování V1→V2	pokles	0		0		0	
	nezměněna	891	(60,2 %)	1 220	(64,5 %)		
	vzestup	589	(39,8 %)	671	(35,5 %)		
Dávka V2	5 mg	530	(35,8 %)	819	(43,3 %)		
	10 mg	950	(64,1 %)	1 072	(56,7 %)		
Změna v dávkování V2→V3	pokles	0		0			
	nezměněna	1 481	(100 %)	1 804	(95,3 %)		
	vzestup	0		0			
Dávka V3	5 mg	530	(35,8 %)	734	(38,8 %)		
	10 mg	948	(64 %)	1 070	(56,6 %)		
Změna v dávkování V3→V4	pokles	0		0			
	nezměněna	1 481	(100 %)	1 741	(92 %)		
	vzestup	0		0			
Dávka V4	5 mg	530	(35,8 %)	671	(35,5 %)		
	10 mg	948	(64 %)	1 070	(56,6 %)		
Změna v dávkování V4→V5	pokles	0		0			
	nezměněna	1 481	(100 %)	1 481	(78,3 %)		
	vzestup	0		0			
Dávka V5	5 mg	530	(35,8 %)	530	(28 %)		
	10 mg	948	(64 %)	948	(72 %)		

(20,1 %) bylo předepsáno 10 mg denně. Při návštěvě po 12 měsících mělo 530 pacientů (35,8 %) 5 mg a 948 (64,0 %) 10 mg. Žádní pacienti neměli během studie sníženou dávku a veškeré zvýšení dávky se vyskytlo při jednom měsíční návštěvě (tabulka 2).

VÝSLEDKY

OAB-q skóre SF významně pokleslo ($p < 0,001$) během studie. Úroveň celkového skóre OAB klesá po celé období studie (V1 průměr 43,85, V2 průměr 28,3, V5 průměr 23,95). Bylo zjištěno významné ($p < 0,001$) zvýšení TS-VAS během doby studie. Úroveň TS VAS výrazně vzrostla až na úroveň V3, poté zůstala prakticky stabilní. Kvalita života (podle EQ-5D-5L) se významně zvýšila ($p < 0,001$) oproti výchozím údajům.

Podle výsledků analýzy rozptylu (ANOVA) opakovaných měření existuje signifikantní ($p < 0,001$) snížení celkového skóre OAB-q během studovaného časového intervalu. Úroveň celkového skóre OAB-q klesá po celé období studie. Byly zjištěny významné změny v jednotlivých otázkách dotazníku OAB-q a individuální vliv léčby se zdá být podobný celkovému skóre OAB-q. Podle výsledků ANOVA je v průběhu studie signifikantní ($p < 0,001$) snížení skóre závažnosti symptomů OAB. Úroveň závažnosti symptomů OAB výrazně klesá až do návštěvy V4, pak zůstává stabilní. Podle výsledků ANOVA je v rámci doby studie signifikantní ($p < 0,001$) nárůst skóre OAB concern. Úroveň skóre OAB concern se výrazně zvyšuje až do V3, pak zůstává stabilní. Podle výsledků ANOVA je významný ($p < 0,001$) nárůst OAB skóre spánku během studovaného času. Úroveň skóre OAB spánku výrazně stoupá až do

V2, pak zůstává prakticky stabilní. Podle výsledků ANOVA je ve studovaném čase významné ($p < 0,001$) zvýšení sociálního skóre OAB. Úroveň společenského skóre OAB se významně zvyšuje až do V3, pak zůstává prakticky stabilní.

Podle výsledků ANOVA existuje v průběhu studie významný ($p < 0,001$) pokles počtu mikcí za den. Počet nykturií výrazně klesá až do V4, pak zůstává prakticky stabilní. V průběhu celé studie dochází k významné redukci počtu urgencí za den ($p < 0,001$) pokles počtu naléhavých případů za den během studovaného času. Počet naléhavých událostí výrazně klesá až na úroveň V3, pak zůstává prakticky stabilní. Podle výsledků ANOVA je v průběhu studie významný ($p < 0,001$) pokles počtu nykturií. Počet nykturií výrazně klesá až do V4, pak zůstává prakticky stabilní. Podle výsledků ANOVA je významný ($p < 0,001$) pokles počtu inkontinencí za den během studovaného intervalu. Počet epizod inkontinence výrazně klesá do návštěvy V2, pak zůstává prakticky stabilní.

Průměrné skóre TS-VAS se zlepšilo během období studie u všech skupin pacientů. Na základě výsledků analýz ANOVA generujících hypotézu bylo zvýšení statisticky významné ($P < 0,001$). Neexistují žádné rozdíly podle pohlaví nebo předchozí léčby.

Dle vyhodnocení EQ-5D-5L došlo v otázce mobility k nárůstu podílu pacientů, kteří hlásili „žádné problémy při chůzi“, a toto zlepšení bylo patrné po

jedno měsíční návštěvě všech skupin pacientů. Podobně pro otázku sebeobsluhy došlo k nárůstu podílu pacientů, kteří hlásili „žádné problémy s praním nebo oblékáním“, a pro otázku běžných činností došlo ke zvýšení podílu pacientů, kteří hlásili „žádné problémy vykonávat své obvyklé činnosti“. Zvýšil se také podíl pacientů, kteří hlásili „bez bolesti nebo nepohodlí“ pro otázku bolest/dyskomfort a podíl pacientů, kteří uvádějí, že nejsou „úzkostní nebo depresivní“ (tabulka 3).

Analýzy všech primárních cílů neodhalily žádné rozdíly podle pohlaví pacienta nebo předchozího antimuskarinika.

Na základě tří denních mikčních deníků došlo během studie ke snížení frekvence močení. Frekvence se snížila z průměru (SD) 15,1 (1,4) močení na počátku léčby na 6,1 (0,6) po 12 měsících. Podle ANOVA generované hypotézy bylo toto snížení statisticky významné ($p < 0,001$) (tabulka 4).

Během studovaného období došlo k poklesu počtu urgencí z průměru (SD) 4,8 (0,7) při výchozím stavu na průměrných (SD) 1,6 (0,5) po 12 měsících ($p < 0,001$).

Počet epizod nokturií se snížil z výchozí hodnoty průměr (SD) 0,8 (0,6) na 0,9 (0,2) po 12 měsících ($p < 0,001$) (tabulka 5).

Počet inkontinencí byl redukován z průměru 0,7 (SD 1,1) na 0,1 (0,5) po 12 měsících.

Při vyhodnocení uroflowmetrie došlo ke zvýšení maximálního průtoku během studie z:

Tab. 3. EQ-VAS Skóre dle návštěvy

Tab. 3. EQ-VAS score by visit

Visit	Statistics	mITT (LOCF)		PPS	
	(Statistics)	(n = 1892)		(n = 1481)	
V1 (D1)	Průměr (SD)	56,6	(7)	58,4	(5,2)
	Medián (Min; Max)	58,0	(33; 75)	58,0	(45; 75)
V2 (M1)	Průměr (SD)	63,3	(8,5)	65,9	(6,1)
	Medián (Min; Max)	65,0	(35; 85)	66,0	(51; 85)
V3 (M3)	Průměr (SD)	70,6	(10,5)	74,4	(7,1)
	Medián (Min; Max)	72,0	(38; 96)	74,0	(56; 96)
V4 (M6)	Průměr (SD)	78,7	(13,1)	84,0	(8,1)
	Medián (Min; Max)	81,0	(41; 100)	84,0	(62; 100)
V5 (Y1)	Průměr (SD)	79,8	(13,6)	85,5	(8,2)
	Medián (Min; Max)	82,0	(41; 100)	85,0	(63; 100)

Tab. 4. Počet mikcí za 24 hodin**Tab. 4.** The number of micturitions per 24 hours

Visit	Statistika	mITT (LOCF)		PPS	
	(Statistika)	(n = 1 892)		(n = 1 481)	
V1 (D1)	Průměr (SD)	15,1	(1,4)	15,1	(1,4)
	Medián (Min; Max)	15,0	(11; 20)	15,0	(11; 20)
V2 (M1)	Průměr (SD)	9,3	(0,8)	9,3	(0,8)
	Medián (Min; Max)	9,3	(6; 12)	9,3	(6; 12)
V3 (M3)	Průměr (SD)	7,0	(0,9)	6,8	(0,8)
	Medián (Min; Max)	7,0	(4; 11)	7,0	(4; 9)
V4 (M6)	Průměr (SD)	6,3	(1)	6,1	(0,7)
	Medián (Min; Max)	6,0	(4; 11)	6,0	(4; 9)
V5 (Y1)	Průměr (SD)	6,3	(0,9)	6,1	(0,6)
	Medián (Min; Max)	6,0	(4; 11)	6,0	(4; 8)

Tab. 5. Počet nykturií**Tab. 5.** The number of nocturias

Visit	Statistics	mITT (LOCF)		PPS	
	(Statistics)	(n = 1 892)		(n = 1 481)	
V1 (D1)	Průměr (SD)	2,777	(0,623)	2,778	(0,621)
	Medián (Min; Max)	2,670	(0,67; 5,33)	2,670	(0,67; 5,33)
V2 (M1)	Průměr (SD)	1,425	(0,382)	1,422	(0,38)
	Medián (Min; Max)	1,330	(0,33; 3)	1,330	(0,33; 3)
V3 (M3)	Průměr (SD)	0,778	(0,367)	0,745	(0,33)
	Medián (Min; Max)	0,670	(0; 2,33)	0,670	(0; 2)
V4 (M6)	Průměr (SD)	0,874	(0,258)	0,851	(0,209)
	Medián (Min; Max)	1,000	(0; 2,33)	1,000	(0; 1,33)
V5 (Y1)	Průměr (SD)	0,877	(0,254)	0,854	(0,203)
	Medián (Min; Max)	1,000	(0; 2,33)	1,000	(0; 1,33)

Průměru (SD) 22,2 ml/s (8,2) na 24,8 ml/s (8,71) po 6 měsících a 25,3 ml/s (8,72) po 12 měsících (tabulka 6).

Průměrná hodnota (SD) PVR se v průběhu studie snížila z výchozí hodnoty 5,7 (4,3) ml na 4,1 (4,1) ml po 6 měsících a 3,5 (3,8) ml po 12 měsících (tabulka 7).

Nežádoucí účinky byly hlášeny u 15 pacientů (0,75 %) a zahrnovaly sucho v ústech (n=12), hypertenzi (n=2) a bolest hlavy (n=1). Všechny byly hodnoceny jako mírně závažné události a žádný z nich nevedl k ukončení studie. Všechny události byly považovány za související s medikací.

DISKUZE

Během období 12 měsíců bylo v této populaci pacientů léčených solifenacinem 5 až 10 mg pozorováno zlepšení HRQoL měřené pomocí tří samostatných nástrojů, stejně jako zlepšení symptomů OAB. Zlepšení v podskupinách OAB-q HRQoL překročilo minimálně významný rozdíl (MID) o 10 bodů (2) u přibližně 50 % pacientů pro sociální skóre, 60 % pro skóre Concern, 90 % a 99 % pro skóre spánku. Výsledky ukazují, že solifenacin 5–10 mg je vhodnou možností léčby u pacientů s OAB v České republice, jejichž současná léčba jiným antimuskarinem než solifenacinem je nedostatečná. Výsledky jsou v sou-

ladu s předchozími údaji o solifenacinu 5–10 mg u pacientů dříve léčených antimuskarinovým přípravkem (7).

Nedávné údaje naznačují, že u pacientů, kteří zůstávají inkontinentní po pokusu o antimuskarinovou léčbu, nemusí nasazení jiných antimuskarinových léků poskytovat další přínos, což vede k suboptimální péči (10). Nicméně u současné populace hlavně kontinentních pacientů bylo prokázáno, že změna terapie je životaschopnou terapeutickou volbou.

Jedním neočekávaným zjištěním v současné studii bylo pozoruhodné zlepšení v různých složkách EQ-5D-5L. Vzhledem k tomu, že EQ-5D je obecný nástroj, který zohledňuje komorbidity pacientů na HRQoL, avšak je relativně necitlivý při konkrétním pohledu na QoL spojený s OAB a účinky léčby (11, 12, 13). Zlepšení nykturie byla navíc vyšší, než se očekávalo na základě předchozích důkazů

(9, 10). Oba tyto výsledky zůstávají nevysvětlené a jsou otázkou dalšího výzkumu.

Současné výsledky jsou použitelné v rutinní klinické praxi v České republice prováděné v rámci schválené indikace solifenacinu a podle českých pravidel o úhradě. Výsledky mohou být méně relevantní v zemích, kde se indikace nebo pravidla o úhradě liší. Výsledky jsou dále použitelné u pacientů dříve léčených jiným antimuskarinovým preparátem a nemusí být relevantní pro dosud neléčené pacienty nebo pacienty léčené jinými formami léčby OAB.

Jak je typické pro studie v OAB, v souboru pacientů převládá počet žen, i když to bylo méně výrazné než v mnoha dalších studiích. To však nemusí odrážet skutečnou situaci, kdy prevalence OAB je podobná u mužů a žen (3). Použití inkontinenčních pomůcek v současné studii bylo nízké (<10% při výchozím stavu), což naznačuje, že podíl pacien-

Tab. 6. Uroflowmetrie (Q_{max}) na návštěvách dle protokolu studie

Tab. 6. Uroflowmetry (Q_{max}) at follow-up according to study protocol

Visit	Statistics		PPS	
	(Statistics)		n = 1 481 (n = 126 [V5] – 457 [V1])	
V1 (D1)	Průměr (SD)	n = 373	22,2	(8,2)
	Medián (Min; Max)		23,5	(4; 43)
V3 (M3)	Průměr (SD)	n = 297	24,7	(8,7)
	Medián (Min; Max)		26,0	(4; 48)
V4 (M6)	Průměr (SD)	n = 184	24,8	(8,7)
	Medián (Min; Max)		26,1	(5; 48)
V5 (Y1)	Průměr (SD)	n = 92	25,3	(8,7)
	Medián (Min; Max)		26,6	(5; 48)

Tab. 7. Postmikční reziduum (PVR) na návštěvách dle protokolu studie

Tab. 7. Postvoid residual (PVR) volume at follow-up according to study protocol

Visit	Statistics		PPS	
	(Statistics)		n = 1 481 (n = 126 [V5] – 457 [V1])	
V1 (D1)	Průměr (SD)	n = 457	5,7	(4,3)
	Medián (Min; Max)		4,0	(2; 19)
V3 (M3)	Průměr (SD)	n = 324	4,8	(4,3)
	Medián (Min; Max)		3,0	(1; 19)
V4 (M6)	Průměr (SD)	n = 272	4,1	(4,1)
	Medián (Min; Max)		2,0	(1; 18)
V5 (Y1)	Průměr (SD)	n=126	3,5	(3,8)
	Medián (Min;Max)		1,0	(1;17)

tů s významnou inkontinencí byl také nízký. Navíc průměrný počet epizod inkontinence za týden byl menší než jedna, přestože údaje také naznačují, že téměř 30 % účastníků zaznamenalo epizody inkontinence v určitém okamžiku před výchozím stavem. Ve studii EPIC přibližně 30 % žen s OAB trpělo urgentní inkontinencí a 50 % trpělo jakoukoli formou inkontinence moči (3). Podobně více než 15 % mužů s OAB v EPIC trpělo UUI a téměř 30 % trpělo jakoukoli formou UI. Současná studie proto nemusí být plně

reprezentativní pro typičtější populaci v reálném světě s vyšší úrovní inkontinence a větší mírou mužů.

ZÁVĚR

Studie ukazuje statisticky významné zlepšení téměř všech hodnocených parametrů. Podle výsledků je solifenacin vhodným léčivem pro pacienty, kteří selhávají při léčbě jiným antimuskarinikem.

LITERATURA

1. **Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG.** Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care.* 2000; 6 (11 Suppl): S580–S590.
2. **Coyne KS, Matza LS, Thompson CL, Kopp ZS, Khullar V.** Determining the importance of change in the overactive bladder questionnaire. *J Urol.* 2006; 176(2): 627–632.
3. **Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al.** Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol.* 2006; 50(6): 1306–1314.
4. **Abrams P, Artibani W, Cardozo L, et al.** Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn.* 2006; 25(3): 293.
5. **Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al.** The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002; 21(2): 167–178.
6. **Wagg A.** Persistence with medication and overactive bladder: an ongoing challenge. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016; 16(4): 475–481.
7. **Chancellor MB, Zinner N, Whitmore K, et al.** Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clin Ther.* 2008; 30(10): 1766–1781.
8. **Chapple CR.** Solifenacin provides effective antimuscarinic therapy for the complete management of overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7(17): 2421–2434.
9. **Robinson D, Cardozo L.** Solifenacin: pharmacology and clinical efficacy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009; 2(3): 239–253.
10. **Chancellor MB, Yehoshua A, Waweru C, et al.** Limitations of anticholinergic cycling in patients with overactive bladder (OAB) with urinary incontinence (UI): results from the CONsequences of Treatment Refractory Overactive bLadder (CONTROL) study. *Int Urol Nephrol.* 2016; 48(7): 1029–1036.
11. **Desroziers K, Aballéa S, Maman K, et al.** Estimating EQ-5D and OAB-5D health state utilities for patients with overactive bladder. *Health Qual Life Outcomes.* 2013; 11: 200.
12. **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.
13. **Pavesi M, Devlin N, Hakimi Z, et al.** Understanding the effects on HR-QoL of treatment for overactive bladder: a detailed analysis of EQ-5D clinical trial data for mirabegron. *J Med Econ.* 2013; 16(7): 866–876.
14. **Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, et al.** The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *BJU Int.* 2009; 103(Suppl 3): 4–11.