

Approccio personalizzato al trattamento della vescica iperattiva con fesoterodina

Davide De Vita

Segretario AOGOI Campania,
consigliere AIUG

Epidemiologia

In Europa, il 16,6% della popolazione di età superiore ai 40 anni soffre di Vescica Iperattiva (VI) o Over Active Bladder (OAB), sindrome caratterizzata dai sintomi di urgenza, con incontinenza (VI bagnata) o senza incontinenza (VI asciutta), di solito accompagnata da frequenza e nicturia; l'incidenza aumenta con l'aumentare dell'età, il 60% di questi pazienti consulta il proprio medico, tra questi, il 27% si vede prescrivere un farmaco.

La sintomatologia che accompagna la VI è dovuta ad iperattività detrusoriale (dimostrabile urodinamicamente da contrazioni involontarie del detrusore), ma può anche essere associata ad altre condizioni, quali alterazioni della statica pelvica o altri disturbi genitourinari.

La "vescica iperattiva", che può essere isolata oppure associata all'incontinenza urinaria da sforzo (incontinenza mista), è una diagnosi clinica e si definisce il *desiderio improvviso ed impellente di urinare che risulta difficile da differire*. Tale definizione è valida se non ci sono infezioni comprovate o altre patologie (1), mentre "l'iperattività del detrusore" è una diagnosi strumentale urodinamica.

Seppure la prevalenza complessiva della sindrome della VI è simile nei due sessi (16% nell'uomo e 16,9% nella donna in uno studio americano (2), 15,6% nell'uomo e 17,4% nella donna in uno studio europeo), la severità del sintomo è significativamente più prevalente nella popolazione femminile (3). È stato stimato che più di 50 milioni di persone che vivono nei paesi maggiormente sviluppati



soffrono di incontinenza urinaria per la cui cura viene impiegata una grande varietà di farmaci, che pur essendo efficaci in un certo numero di pazienti, possono presentare effetti collaterali e spesso non possono essere assunti in maniera continuativa (4).

La VI riguarda oltre 66 milioni di persone in Europa, rendendola più diffusa rispetto a molte malattie ben conosciute, come l'osteoporosi, il diabete mellito, l'asma e l'Alzheimer.

In Italia 5 milioni di persone soffrono di incontinenza urinaria, il 60% è composto da donne. La VI determina ripercussioni sulla qualità di vita, limitando significativamente le abitudini di vita, l'attività sociale, obbligando molto spesso le pazienti a trascorrere la maggior parte della propria giornata in casa, assistendo al fenomeno degli "arresti domiciliari", o qualora escano al fenomeno della "mappatura

delle toilette", che le costringe a pianificare con largo anticipo gli spostamenti e le loro attività quotidiane, in modo da trovarsi nell'immediata prossimità di una toilette igienicamente valida e soprattutto confortevole. Inoltre, tali disturbi urinari si ripercuotono qualitativamente e quantitativamente sull'attività lavorativa, con conseguenze sul rendimento lavorativo e sulla difficoltà a trovare lavoro, al cambio di mansioni fino al licenziamento. Molte pazienti sono costrette ad utilizzare pannolini con ripercussioni anche sulla vita di coppia e sulla vita sessuale perché spaventate dall'idea di perdere il controllo della vescica e trovarsi quindi in una situazione di grave imbarazzo nell'atto sessuale, tabù che mette a repentaglio qualsiasi relazione interpersonale e che si ripercuote sull'equilibrio psicofisico di chi ne è colpito (5).

Purtroppo non sono disponibili

Nella cronologia dei farmaci per la vescica iperattiva la fesoterodina, uno degli ultimi farmaci ad essere commercializzato, agisce andando a bloccare le contrazioni involontarie del muscolo detrusore della parete vescicale durante la fase di riempimento del ciclo minzionale



studi qualificati di settore dai quali trarre dati utili per riflessioni approfondite in Italia, ma è sufficiente ricordare che il Ssn nel 2000 ha speso 243 milioni di euro in ausili per incontinenti, di cui 166 milioni per pannolini e che ciò rappresenta il 64% dell'importo totale annuo speso per l'assistenza protesica in generale

Le linee guida per il trattamento della vescica iperattiva prevedono:

- **Norme comportamentali:** perdita di peso, cessazione fumo, dieta, regolarizzazione dell'assunzione di acqua, riduzione di irritanti dell'urotelio quali caffeina e teina.
- **Riabilitazione** mediante esercizi per sviluppare la muscolatura del pavimento pelvico, nel tentativo di istruire la paziente a sopprimere o ignorare il desiderio di urinare aumentando gradualmente il tempo tra una minzione e l'altra.
- **Terapia farmacologica**, atta ad inibire le contrazioni involontarie della vescica attraverso una azione agonista vs il segnale mediato dall'acetilcolina (6).
- **Terapie di seconda linea** mediante tecniche invasive quali la neuromodulazione sacrale o iniezioni di Botox direttamente in vescica.

Terapia farmacologica con Fesoterodina

In questo articolo ci soffermeremo sulla presentazione di un farmaco antimuscarinico, la fesoterodina (Toviaz) che viene impiegato nella terapia della VI e dei sintomi ad essa associati quali minzione frequente, urgenza minzionale improvvisa o perdita involontaria di urina. È strutturalmente correlato alla tolterodina ed è disponibile in due dosi efficaci e ben tollerate, 4 mg ed 8 mg. Nella cronologia dei farmaci per la VI la fesoterodina, uno degli ultimi farmaci ad essere commercializzato, agisce andando a bloccare le contrazioni involontarie del muscolo detrusore della parete vescicale durante la fase di riempimento del ciclo minzionale. Queste contrazioni sono mediate dalla stimolazione indotta dall'acetilcolina, dei recettori muscarinici M3 presenti nella vescica; quindi bloccando questi recettori, la fesoterodina è in grado di ridurre le contrazioni involontarie del detrusore, migliorare i sintomi da instabilità ed aumentare la capacità vescicale. Allo stesso tempo la fesoterodina è in grado di produrre il blocco dei recettori muscarinici M2 che quando attivati inibiscono il rilassamento del muscolo detrusore. Il blocco di tali recettori quindi



SPECIALE
CONGRESSO
91° SIGO
56° AOGOI
23° AGUI

Si stima che oltre 50 milioni di persone che vivono nei paesi maggiormente sviluppati soffrano di incontinenza urinaria. In Italia sono 5 milioni, di cui il 60% donne.

Nel 2000 il nostro Ssn ha speso 243 milioni di euro in ausili per incontinenti: il 64% dell'importo totale annuo speso per l'assistenza protesica in generale. La "vescica iperattiva" riguarda oltre 66 milioni di persone in Europa

produce un aumento del rilassamento vescicale.

Fesoterodina presenta quindi una azione non selettiva bilanciata sui recettori M2/M3.

La capacità vescicale viene aumentata, il primo stimolo urinario ritardato e la frequenza degli svuotamenti della vescica volontari ed involontari viene ridotta.

La fesoterodina agisce come pro-farmaco attivo per os, convertito al metabolita attivo 5 idrossimetiltolterodina (5HMT) da un'esterasi non specifica (7). La 5-HMT è il principale metabolita anche della tolterodina, da cui viene prodotto per ossidazione a livello epatico dal CYP2D6. La conversione di fesoterodina nel suo metabolita attivo non richiede la via epatica del citocromo.

Questo composto, chimicamente identico al 5-idrossi metabolita della tolterodina, è un antagonista recettoriale muscarinico non-sottotipo selettivo (8). Si ritiene che tutti gli effetti della fesoterodina nell'uomo siano mediati dal 5-HMT, dal momento che il composto originario è indosabile dopo assunzione orale. Il 5-HMT è metabolizzato nel fegato, ma una quota significativa è escreta dal rene senza ulteriore metabolizzazione ed è stato dimostrato che la variabilità interpopolazione all'esposizione alla 5-HMT è molto bassa.

L'efficacia della fesoterodina nel trattamento della VI è stata valutata in due studi controllati, randomizzati, in doppio cieco, condotti in pazienti prevalentemente di sesso femminile, entrambi da Chappel et al.

Il primo studio, randomizzato, è stato condotto su 1103 pazienti, suddivisi in 4 gruppi, 265 trattati con fesoterodina 4 mg/die, 276 con fesoterodina 8 mg/die, 279 con placebo e 283 con tolterodina a rilascio prolungato 4 mg/die come controllo attivo. Dopo 12 settimane, il numero medio di minzioni nelle 24 ore (end point primario), da un valore iniziale di 11,5-12 si è ridotto di 1,02 con placebo, 1,74 con fesoterodina 4 mg, 1,94 con fesoterodina 8 mg e 1,69 con tolterodina 4 mg.

Tutte e tre le differenze rispetto al placebo sono risultate statisticamente significative così come il numero di episodi di incontinenza da urgenza nelle 24 ore (altro end point primario) con valori -1,20 con placebo, -2,06 con fesoterodina 4 mg, -2,27 con fesoterodina 8 mg, -1,83 con tolterodina 4 mg partendo da un basale di 3,7-3,8. Anche la risposta al trattamento (misura di esito co-primaria), definita come percentuale di pazienti che hanno giudicato "migliorate" le proprie condizioni in una scala dei benefici a 4 punti, è stata si-

gnificativamente superiore rispetto al placebo: 53,4 % (placebo), 74,7% (fesoterodina 4mg), 79% (fesoterodina 8mg), 72,4% tolterodina 4mg.

Un miglior aumento medio significativo rispetto al placebo coi 3 trattamenti attivi è stato osservato anche nel volume urinario vuotato per minzione e nel numero medio di giorni con incontinenza normale (9). Nel secondo studio, EIGHT STUDY effettuato su 1955 pazienti, 806 trattati con fesoterodina 4 mg, 804 con fesoterodina 8 mg e 402 con placebo, Chappel et al. hanno confermato, su una casistica maggiore la superiorità della fesoterodina 8 mg vs 4 mg e verso placebo nel ridurre gli episodi di incontinenza urinaria da urgenza. L'importanza di questo studio sta nella dimostrazione, unica per la categoria dei farmaci antimuscarinici, statisticamente significativa dell'efficacia dose-dipendente della fesoterodina nel trattamento della VI (10). Inoltre, l'analisi dei dati sulla qualità della vita, mediante King's Health Questionnaire e l'ICI Questionnaire-short Form, ha mostrato che entrambi i dosaggi determinano un significativo miglioramento degli episodi di incontinenza, severa urgenza con incontinenza, volumi medi vuotati e numero di giorni continenti alla settimana (10,

Simposio Pierre Fabre Pharma

Vescica Iperattiva: ruolo della Fesoterodina

Nell'ambito del Congresso Nazionale SIGO, lunedì 17 ottobre 2016, dalle ore 13,30 alle 14,30, è previsto il Simposio "Pierre Fabre Pharma" dal titolo Vescica Iperattiva (OAB): ruolo della Fesoterodina.

Sarà un vero e proprio focus sulla Vescica Iperattiva, in cui si discuterà sull'importanza e sull'alta incidenza di tale sindrome e delle opportunità di riconoscerla, diagnosticarla e curarla in tempo.

Interverranno come moderatori: il segretario nazionale AOGOI **Antonio Chiantera**, il past presidente AIUG **Gaspere Carta**, segretario regionale AOGOI Campania e consigliere AIUG **Davide De Vita** e il segretario scientifico AIUG **Mauro Cervigni**.

11). Khullar ha confermato che la fesoterodina, ad entrambi i dosaggi 4 e 8 mg x 1/die, si è rivelata decisamente superiore al placebo nel miglioramento dei sintomi della VI, ma la dose di 8 mg/die ha un'efficacia significativamente maggiore (11).

La tollerabilità della fesoterodina è ben dimostrata nello studio di Wagg et al. che ha evidenziato un miglioramento dei sintomi della VI con una ottima tollerabilità nei soggetti anziani, confermati dai pochi effetti collaterali sul SNC ed anche una ridotta secchezza delle fauci (12). Il meccanismo che è alla base di tale maggiore tollerabilità è legato al metabolita attivo della fesoterodina (5-HMT), che essendo meno lipofilo della tolterodina attraverserebbe più difficilmente la barriera ematoencefalica, con minori effetti collaterali a livello del SNC (7, 13).

Gli effetti indesiderati sono quelli caratteristici degli antimuscarinici, la secchezza delle fauci è il disturbo più frequentemente riportato, valutata da media a moderata nella maggioranza dei casi. Kelleher et al., in uno studio randomizzato su pazienti con VI trattati con fe-

soterodina 4, 8 mg, tolterodina a lento rilascio 4 mg e placebo, per una durata di 12 settimane, hanno dimostrato un miglior effetto positivo della fesoterodina sulla qualità della vita rispetto agli altri trattamenti (14, 15).

La soddisfazione a lungo termine dei pazienti che hanno utilizzato fesoterodina è stata dimostrata nello studio Van Kerrebroeck che riporta una soddisfazione del 97% dei pazienti dopo 2 anni di trattamento(16).

Conclusioni

Toviaz, fesoterodina fumarato, presenta un ampio numero di studi scientifici che ne attestano l'efficacia clinica, il profilo di sicurezza, tollerabilità e il grado di soddisfazione per i pazienti. Inoltre, un recente studio clinico di Oelke et al riporta come fesoterodina sia l'unico farmaco per la vescica iperattiva classificato B (comprovata efficacia), efficace per il trattamento dei sintomi della vescica iperattiva (17). L'assunzione consigliata è di una compressa retard di 4 mg una volta al giorno, indipendentemente dai pasti e può essere aumentata alla dose di 8 mg al giorno. **Y**

Per saperne di più

1. Abrams P et al. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178
2. Stewart WF et al. *World J Urol* 2003; 20:327-336
3. Milsom B. *BJU International* 2001; 87:760-766
4. Tubaro A. *Urology* 2004;64 (6Suppl 1):2-6
5. Temml C et al. *Eur Urol* 2005; 48:622-7
6. EAU Guidelines on Urinary Incontinence 2012
7. Michel MC. *Expert Opin Pharmacother* 2006;(10):1787-1796
8. Ney P et al. *BJU Int* 2008; 101:1036-42
9. Chapple C et al. *Eur Urol* 2007; 52:1204-12
10. Chapple C et al. *BJU Int* 2014; 114:418-426
11. Khullar et al. *Urology* 2008;71 (5):834-43
12. Wagg A et al. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:185-193
13. Malhotra B et al. *British Pharmacologic Society Winter Meeting* 2007; Brighton UK
14. Kelleher et al. *BJU* 2008;102 (1):56-61
15. Malhotra B et al. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008, Nov;46(11) 556-63
16. Van Kerrebroeck PEV. *Int J Clin Pract* 2010;64: 528-9
17. Oelke M et al. *Age and Ageing* 2015; LUTS-FORTA