

DJELOTVORNOST, SIGURNOST I PODNOŠLJIVOST MIRABEGRONA U BOLESNIKA U DOBI OD \geq 65 GODINA S MOKRIM TIPOM PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA: DVOSTRUKO SLIJEPO, RANDOMIZIRANO, PLACEBOM KONTROLIRANO ISPITIVANJE FAZE IV (PILLAR)

ADRIAN WAGG¹, DAVID STASKIN², ELI ENGEL³, SENDER HERSCHORN⁴, RITA M. KRISTY⁵,
CAROL R. SCHERMER⁵

¹Odjel za gerijatrijsku medicinu, Sveučilište u Alberti, Edmonton, Alberta, Kanada; ²Odjel za urologiju, Medicinski centar „St. Elizabeth“, Boston, MA, SAD; ³Istraživačka skupina „Bayview“, LLC, Valley Village, CA, SAD; ⁴Centar za medicinske znanosti „Sunnybrook“, Toronto, Ontario, Kanada; ⁵Astellas Pharma Global Development, Inc, Northbrook, IL, SAD

Pozadina: Većina bolesnika s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom (PAMM) starija je od 65 godina. Dosad nije bilo prospektivnih ispitivanja kojima bi se ocijenila djelotvornost liječenja agonistom β 3-adrenoreceptora mirabegronom u ovoj specifičnoj dobnoj skupini. **Cilj:** Ispitivanje faze IV u kojem se uspoređuju mirabegron u fleksibilnoj dozi i placebo u starijih bolesnika s PAMM om i urgentnom inkontinencijom. **Dizajn, uvjeti i sudionici:** Bolesnici iz lokalne zajednice koji imaju \geq 65 godina i PAMM u trajanju od \geq 3 mjeseca. **Intervencija:** Nakon 2 tjednog uvodnog razdoblja tijekom kojeg se primjenjivao placebo bolesnici s jednom ili više epizoda inkontinencije, tri ili više epizoda urgencije i prosječno osam ili više mokrenja tijekom 24 h bili su randomizirani u omjeru 1:1 za dvostruko zaslijepljenu primjenu 25 mg mirabegrona ili odgovarajuće formulacije placeba na dan tijekom 12 tjedana. Nakon 4. ili 8. tjedna doza se prema odluci bolesnika i ispitivača mogla povećati na 50 mg mirabegrona/odgovarajuće formulacije placeba na dan. **Mjere ishoda i statistička analiza:** Primarne mjere ishoda: promjena srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja. Sekundarne mjere ishoda: promjena srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenja, srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja. Za ocjenu srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h, srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenja i srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h koristila se analiza kovarijance (ANCOVA). Za ocjenu srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h koristila se stratificirana rang ANCOVA. **Rezultati i ograničenja:** Uz mirabegron su opažena statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo s obzirom na promjenu srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h, srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h, srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenja, srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja. Sigurnost i podnošljivost odgovarale su poznatom sigurnosnom profilu mirabegrona. **Zaključci:** Potvrđene su djelotvornost, sigurnost i podnošljivost mirabegrona tijekom 12 tjedana u bolesnika s PAMM om i inkontinencijom u dobi od \geq 65 godina.

Sažetak za bolesnike: Ispitali smo učinak mirabegrona u usporedbi s placebo u osoba u dobi od 65 ili više godina s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom i inkontinencijom. Mirabegron je ublažio simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura u usporedbi s placebo. Opažene nuspojave bile su slične poznatim nuspojavama mirabegrona.

Ključne riječi: dob, kliničko ispitivanje faze IV, kognitivne sposobnosti, simptomi donjih mokraćnih putova, mokraćni mjehur, prekomjerno aktivan

© 2019. Autori. Objavio Elsevier B. V. u ime Europskog urološkog društva. Pristup ovom članku je slobodan u skladu s uvjetima CC BY licencije (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Adresa za dopisivanje: Adrian Wagg
Department of Medicine
1-198 Clinical Sciences Building
University of Alberta
Edmonton, Alberta, Canada.
Tel. +1-780-492-5338; faks: +1-780-492-2874.
E-pošta: adrian.wagg@ualberta.ca (A. Wagg)

UVOD

Sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (PAMM) karakterizira neodgodiva potreba za mokrenjem koja u nekim slučajevima može biti praćena urgentnom inkontinencijom (1,2) i čija se prevalencija povećava s dobi (3,4). Simptomi sa strane mokraćnog sustava bitnu smanjuju kvalitetu života bolesnika s PAMM-om. Stariji bolesnici s PAMM-om često imaju brojne komorbiditete i istodobno uzimaju velik broj lijekova, podložniji su smanjenoj sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti i izloženi povećanom riziku od padova i prijeloma (5-7).

Premda se liječenje antimuskarinicima pokazalo učinkovitim u starijih osoba (8), ono može uzrokovati nepodnošljive nuspojave i pridonijeti problematičnom antikolinergičkom teretu (5,9-12). Izlaganje lijekovima s antikolinergičkim svojstvima povezano je sa štetnim učincima na kognitivne sposobnosti, naročito u osoba starijih od 65 godina (10-14). Agonist β_3 adrenoceptora mirabegron je zamjena za antimuskarinike u farmakološkom liječenju PAMMa koja bi mogla imati povoljniji omjer koristi i rizika u starijih bolesnika (11,12,25,26).

Ovdje su navedeni primarni rezultati ispitivanja PILLAR – prvog prospektivnog, randomiziranog kontroliranog ispitivanja djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti mirabegrona u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina.

BOLESNICI I METODE

PILLAR je bilo 12tjedno, dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze IV s paralelnim skupinama (NCT02216214) koje se provodilo od listopada 2014. do prosinca 2017. na 103 ispitivačka mjesta u SAD-u i Kanadi. Ispitivanje je bilo dizajnirano za usporedbu mirabegrona u fleksibilnoj dozi i placeba.

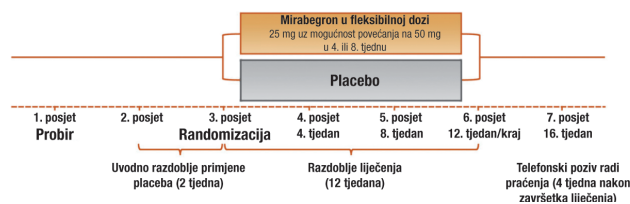
Bolesnici

U ispitivanju su sudjelovali bolesnici iz lokalne zajednice koji su imali ≥ 65 godina i jednu ili više epizoda inkontinencije, tri ili više epizoda urgencije [3. ili 4. stupnja (teška urgencija ili urgentna inkontinencija)] na ljestvici za ocjenu intenziteta urgencije prema percepciji bolesnika [engl. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale*, PPIUS]) i prosječno osam ili više epizoda mokrenja na dan na temelju 3dnevnog dnevnika mokrenja. Isključni kriteriji bili su boravak u domu za starije i nemoćne, opstrukcija izlaznog dijela mokraćnog mjehura, u prvom redu stresna inkontinencija, volumen rezidualnog urina nakon mokrenja >

150 mL, neurogena prekomjerna aktivnost detruzora, akutna infekcija mokraćnih putova, nedavno uvođenje konzervativne/invazivne terapije za PAMM, trajna ili povremena kateterizacija, teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije ili nekontrolirana hipertenzija. Mentalna nesposobnost za dovršetak ispitivanja ili davanje pristanka bio je jedini isključni kriterij povezan s kognitivnom funkcijom (tablica 1 u Dodatku prikazuje sve uključne/isključne kriterije). Od svih je sudionika ili njihovih zakonski ovlaštenih zastupnika prije provođenja bilo kakvih postupaka povezanih s ispitivanjem pribavljen pisani informirani pristanak koji je odobrilo povjerenstvo za klinička ispitivanja/neovisno etičko povjerenstvo.

Pregled ispitivanja

Nakon probira bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju ušli su u 2tjedno uvodno razdoblje tijekom kojega su primali placebo i ispunili 3dnevni elektronički dnevnik mokrenja (sl. 1). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje mirabegrona ili odgovarajuće formulacije placeba i bili su stratificirani prema dobi (< 75 ili ≥ 75 godina). Randomizacija se temeljila na telefonskoj ili mrežnoj platformi, a provedena je prema računalno generiranom rasporedu randomizacije koji je izradio naručitelj ispitivanja. Bolesnici, ispitivači i naručitelj ispitivanja bili su zaslijepljeni za dodijeljeno liječenje. Bolesnici uključeni u ispitivanje liječenje su započeli dozom od 25 mg mirabegrona ili odgovarajuće formulacije placeba na dan, no ta se doza nakon 4. ili 8. tjedna mogla povećati na 50 mg na dan, ovisno o djelotvornosti/podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika i odluci ispitivača. Bolesnici su neposredno prije posjeta u 4., 8. i 12. tjednu ispitivanja ispunjavali 3-dnevni dnevnik mokrenja.



Sl. 1. Grafički prikaz tijeka ispitivanja. Kraj = završetak liječenja (12. tjedan).

Ocjene

Primarne mjere ishoda bile su promjena srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja (12. tjedan). Ostale mjere ishoda uključivale su promjenu srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenja, srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h (3. ili 4. stupnja prema ljestvici PPIUS) i srednjeg broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja.

Podatci o nuspojavama prikupljali su se tijekom cijelog ispitivanja, sve do telefonskog poziva radi praćenja u 16. tjednu (4 tjedna nakon završetka liječenja). Bolesnici su prijavljivali nuspojave odgovarajući na otvorena pitanja, a ne pitanja o specifičnim događajima. Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja bile su one koje su se pojavile ili pogoršale u razdoblju od primjene prve doze ispitivanog lijeka do 4 tjedna nakon završetka liječenja. Težinu i uzročnu povezanost tih nuspojava s ispitivanim lijekom ocjenjivao je ispitivač u skladu s planom ispitivanja. Pri svakom su se posjetu u sklopu ispitivanja mjerili vitalni znakovi (krvni tlak i srčana frekvencija) i radioelektrokardiogram. Tijekom 3 dana prije svakog posjeta u sklopu ispitivanja bolesnici su bilježili krvni tlak i srčanu frekvenciju u elektronički dnevnik. Pri probiru i na kraju liječenja provedeni su fizikalni pregledi, laboratorijske pretrage i ultrazvuk/oslikavanje mokraćnog mjehura radi ocjene volumena rezidualne mokraće nakon mokrenja. Na početku ispitivanja i na kraju liječenja proveden je i kratki test za probir na blago oštećenje kognitivne funkcije korištenjem Montrealske ljestvice za ocjenu kognitivne funkcije (engl. *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA) (17).

Analize

Na temelju podataka iz prethodnih ispitivanja utvrđeno je da vjerojatnost da će bolesnik liječen mirabegronom postići veću promjenu srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h nego bolesnik koji prima placebo iznosi 56 % (18,19). Na temelju Wilcoxonova (Mann-Whitneyeva) testa sume rangova, 340 bolesnika prema liječenoj skupini dalo bi statističku snagu od 82 %, uz dvostrani test pri razini značajnosti od 0,05. Za promjenu početnog srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h procijenjeno je da bi 340 bolesnika prema liječenoj skupini dalo statističku snagu od 97 % za utvrđivanje smanjenja od 0,8, uz pretpostavku da standardno odstupanje iznosi 2,7, na temelju dvostranog *t* testa pri razini značajnosti od 0,05 (18,19). Pod pretpostavkom da su promjene broja mokrenja i epizoda inkontinencije bile međusobno neovisne, ukupna statistička snaga iznosila je 80 %.

Ispitivanje je imalo odgovarajući dizajn i statističku snagu za otkrivanje razlike između bolesnika koji su primali placebo i svih bolesnika koji su primali mirabegron (bolesnici koji su nastavili primati dozu od 25 mg tijekom 12 tjedana i oni kojima je u 4. ili 8. tjednu doza povećana na 50 mg), ali ne i za otkrivanje razlika među pojedinim doznim skupinama. Prikazani su podatci za bolesnike koji su primali placebo u odnosu na sve bolesnike liječene mirabegronom, i to prema posljednjoj primijenjenoj dozi mirabegrona (tj. 25 mg ili 50 mg).

Populacija za analizu sigurnosti (engl. *safety analysis set*, SAF) uključivala je sve randomizirane bolesnike koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka. Početne značajke i nuspojave u toj populaciji sažete su deskriptivnim metodama. Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom (engl. *full analysis set-incontinence*, FASI) uključivala je sve bolesnike koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka te prijavili jednu ili više epizoda mokrenja na početku i nakon početka ispitivanja i jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Početne značajke PAMM-a sažete su deskriptivnim metodama, a sve analize djelotvornosti provedene su u FASI populaciji. Radi kontrole mogućih učinaka testiranja više povezanih mjera ishoda, hipoteze su se testirale sljedećim redoslijedom: srednji broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h, srednji broj mokrenja tijekom 24 h i srednji izmokreni volumen rezidualnog urina nakon mokrenja.

Promjena srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h, srednjeg volumena rezidualnog urina nakon mokrenja i srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja analizirala se korištenjem modela za analizu kovarijance (ANCOVA), u kojima su liječena skupina, spol, dobna skupina (< 75 ili ≥ 75 godina) i država bili fiksni faktori, a početna vrijednost kovarijata. Promjena srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja analizirala se korištenjem stratificiranih rang ANCOVA modela s istim faktorima. Osim u cjelokupnoj FASI populaciji primarne mjere ishoda ocjenjivale su se i podskupinama bolesnika u dobi od < 75 godina i onih u dobi od ≥ 75 godina.

Analize udjela bolesnika s odgovorom (postotak bolesnika koji su postigli smanjenje broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h za 50 %, izostanak epizoda inkontinencije tijekom 24 h i normalizaciju učestalosti mokrenja [< 8 puta tijekom 24 h] na kraju liječenja temeljile su se na modelu logističke regresije u kojem su se koristili isti faktori kao i u ANCOVA modelima, uz omjere izgleda (engl. *odds ratio*, OR) i intervale pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 95 % za usporedbu učinka liječenja u skupini svih bolesnika liječenih mirabegronom i onoj koja je primala placebo.

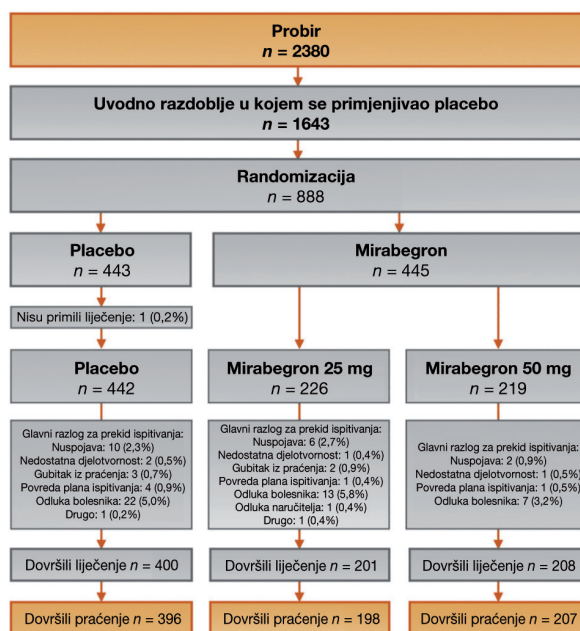
REZULTATI

Bolesnici

Ispitivanje se provodilo na 103 ispitivačka mjesta, 86 u SADu i 16 u Kanadi. Podatci s jednog ispitivačkog mjesta u SAD-u izbrisani su iz baze podataka prije njezina zaključavanja i otkrivanja slijepo šifre liječe-

nja zbog neregularnosti podataka; ti se podaci nisu analizirali i nisu uključeni u ovaj rad. Od 2380 bolesnika koji su pristupili probiru, 443 bolesnika randomizirana su za primanje placebo, a 445 za primanje mirabegrona (sl. 2). Većina bolesnika koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju tijekom uvodnog razdoblja u kojem se primjenjivao placebo nije zadovoljavala uključne/isključne kriterije na kraju uvodnog razdoblja (početak ispitivanja) ili je povukla pristanak za sudjelovanje u ispitivanju. SAF populacija sastojala se od 887 bolesnika (tablica 1). Većina bolesnika bila je ženskog spola i bijele rase, a 28 % imalo je ≥ 75 godina. Srednji broj [(standardno odstupanje (engl. *standard deviation*, SD)] komorbiditeta na početku ispitivanja iznosio je 8,2 (5,7), a najčešći među njima bili su hipertenzija (57 %) i osteoartritis (36 %) u anamnezi. Charlsonov indeks komorbiditeta (srednja vrijednost \pm SD) iznosio je $2,3 \pm 1,2$ i u skupini liječenoj mirabegronom i u onoj koja je primala placebo (20). Na početku ispitivanja zabilježen je srednji broj (SD) od 6,5 (4,7) istodobno primijenjenih lijekova. Među 883 bolesnika za koje su bili dostupni MoCA rezultati na početku ispitivanja, većina (70 %) ih je imala normalan rezultat, a približno 25 % bolesnika imalo je blago oštećenje kognitivne funkcije, dok je < 1 % imalo umjereno ili teže oštećenje. Nije bilo vidljivih razlika između skupine svih bolesnika liječenih mirabegronom i one koja je primala placebo s obzirom na

početne demografske značajke (tablica 1 i tablica 2 u Dodatku).



Sl. 2. Raspodjela bolesnika

Tablica 1. Početne demografske značajke i značajke PAMMa

Demografske značajke (populacija za analizu sigurnosti)	Placebo (n=442)	Mirabegron 25 mg ^a (n=226)	Mirabegron 50 mg ^a (n=219)	Mirabegron ukupno (n=445)
Žene, n (%)	324 (73)	168 (74)	149 (68)	317 (71)
Dob, srednja vrijednost \pm SD	71,9 \pm 6,0	71,6 \pm 5,8	71,7 \pm 5,2	71,7 \pm 5,5
Dob ≥ 75 godina, n (%)	124 (28)	66 (29)	59 (27)	125 (28)
Kategorija ITMa, n (%)				
< 25	91 (21)	60 (27)	48 (22)	108 (24)
≥ 25 i < 30	150 (34)	84 (37)	73 (33)	157 (35)
≥ 30	201 (46)	82 (36)	98 (45)	180 (40)
Rasa, n (%)				
Bijelci	357 (81)	151 (67)	197 (90)	348 (78)
Azijci	54 (12)	58 (26)	1 (0,46)	59 (13,3)
Crnci ili Afroamerikanci	25 (5,7)	16 (7,1)	17 (7,8)	33 (7,4)
Ostali	6 (1,4)	1 (0,4)	4 (1,8)	5 (1,1)
Kategorija prema ukupnom MoCA rezultatu, n (%) ^b				
Normalna kognitivna funkcija (≥ 26)	305 (69)	168 (74)	142 (65)	310 (70)
Blago oštećenje (18 - 25)	103 (23)	44 (20)	68 (31)	112 (25)
Umjereno oštećenje (10 - 17)	3 (0,68)	1 (0,44)	2 (0,91)	3 (0,67)
Teško oštećenje (< 10)	0	0	0	0
Nema podataka	29 (6,6)	13 (5,8)	5 (2,3)	18 (4,1)
Medicinska anamneza, najčešće bolesti, n (%) ^c				
Hipertenzija	243 (55,0)	134 (59,3)	125 (57,1)	259 (58,2)
Osteoartritis	173 (39,1)	60 (26,5)	87 (39,7)	147 (33,0)

Hipertonija mokraćnog mjehura ^d	145 (32,8)	86 (38,1)	72 (32,9)	158 (35,5)
Gastroezofagusna refluksna bolest	135 (30,5)	54 (23,9)	77 (35,2)	131 (29,4)
Značajke PAMMa (cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom)	Placebo (n=431)	Mirabegron 25 mg ^a (n=220)	Mirabegron 50 mg ^a (n=217)	Mirabegron ukupno (n=437)
Trajanje simptoma (mjeseci), srednja vrijednost \pm SD	120 \pm 112	119 \pm 119	123 \pm 113	121 \pm 116
Broj mokrenja tijekom 24 h, srednja vrijednost \pm SD ^e	10,5 \pm 3,1	10,7 \pm 2,3	10,5 \pm 2,5	10,6 \pm 2,4
Broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h, srednja vrijednost \pm SD ^e	3,4 \pm 3,2	3,2 \pm 3,1	3,7 \pm 3,1	3,5 \pm 3,1
Broj epizoda urgencije tijekom 24 h, srednja vrijednost \pm SD ^{e,f}	5,8 \pm 3,9	6,7 \pm 3,9	5,0 \pm 3,0	5,9 \pm 3,6
Broj epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h, srednja vrijednost \pm SD ^e	3,4 \pm 3,1	3,2 \pm 3,1	3,7 \pm 3,1	3,4 \pm 3,1
Izmokreni volumen po mokrenju (ml), srednja vrijednost \pm SD	185 \pm 75,2	175 \pm 59,2	199 \pm 90,1	186 \pm 76,3

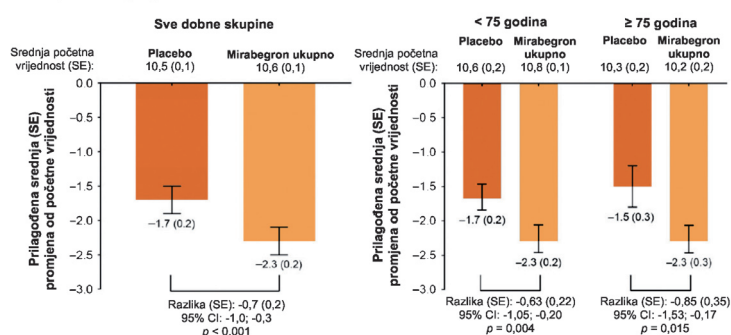
ITM = indeks tjelesne mase; MoCA = Montrealska ljestvica za ocjenu kognitivne funkcije; PAMM = prekomjerno aktivan mokraćni mjehur; SD = standardno odstupanje. Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom: svi bolesnici koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka nakon randomizacije te prijavili jednu ili više epizoda mokrenja na početku ili nakon početka ispitivanja i jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Populacija za analizu sigurnosti: svi randomizirani bolesnici koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka. ^a Doza na kraju liječenja. ^b Placebo (n = 440); mirabegron 25 mg (n = 226); mirabegron 50 mg (n = 217); mirabegron ukupno (n = 443). ^c Prema preferiranom pojmu. ^d Pogoršanje PAMM-a. ^e Placebo (n = 430). ^f 3. ili 4. stupanj na ljestvici za ocjenu intenziteta urgencije prema percepciji bolesnika.

FASI populaciju činilo je ukupno 868 bolesnika. Srednje trajanje PAMM-a na početku ispitivanja iznosilo je približno 10 godina, 60 % bolesnika mokriilo je ≥ 10 puta tijekom 24 h, a 56 % imalo je 2 ili više epizoda inkontinencije tijekom 24 h. Podatci o lijekovima za PAMM koje su bolesnici uzimali prije početka ispitivanja prikupljali su se samo tijekom 30 dana prije uključivanja u ispitivanje. Najčešće korišten lijek za PAMM bio je oksibutin, a zatim su slijedili solifenacin i tolterodin (tablica 3 u Dodatku). Budući da to 30-dnevno promatrano razdoblje nije najbolji odraz odnosa između prethodno neliječenih i prethodno liječenih bolesnika, ti podatci nisu uključeni u analizu. Značajke PAMM-a bile su slične u skupini svih bolesnika liječenih mirabegronom i skupini koja je primala placebo. Gotovo polovici [219/445 (49 %)] bolesnika kojima je randomizacijom dodijeljen mirabegron doza tog lijeka povećana je s 25 na 50 mg.

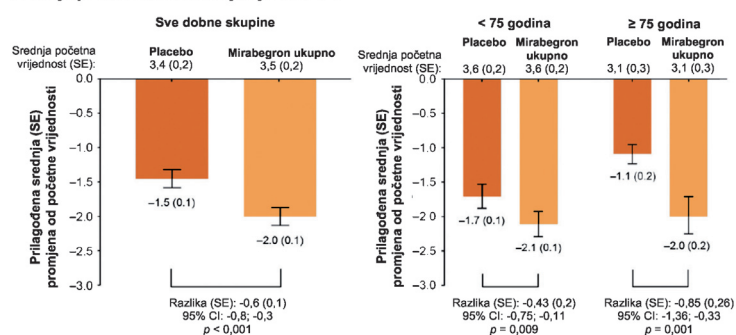
Djelotvornost

U skupini liječenoj mirabegronom opažena su statistički značajna prilagođena srednja poboljšanja u odnosu na skupinu koja je primala placebo s obzirom na primarne mjere ishoda, koje su uključivale promjenu srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h (razlika [standardna pogreška {engl. standard error, SE}]: 0,7 [0,2]; 95% CI: 1,0; 0,3) i srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h (razlika [SE]: 0,6 [0,1]; 95% CI: 0,8; 0,3; slike 3A i 3B) od početka ispitivanja do završetka liječenja.

A. Broj mokrenja tijekom 24 h*



B. Broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h*

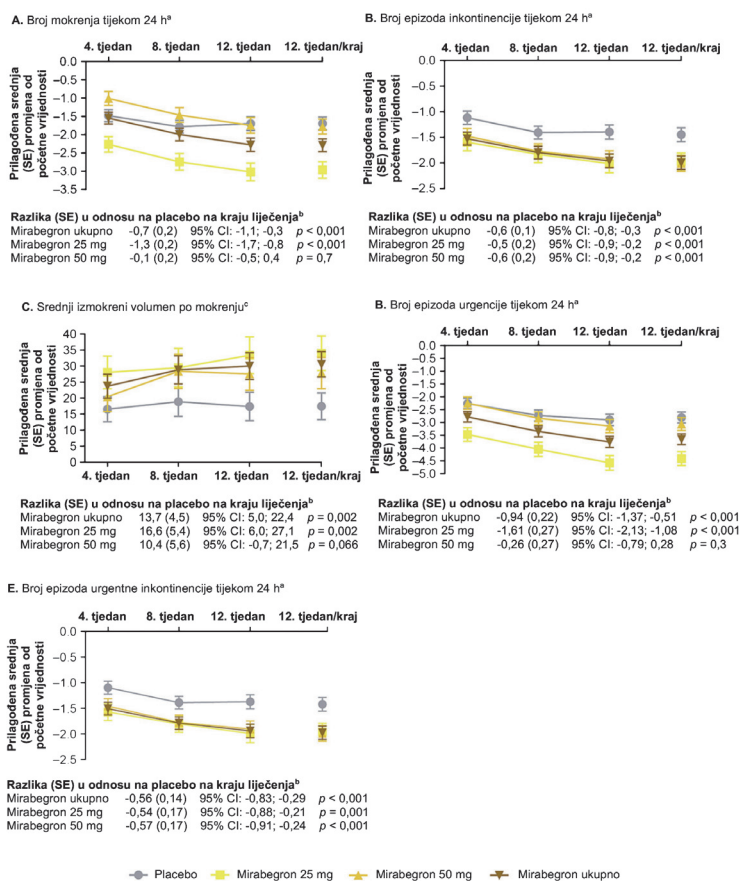


Sl. 3. Prilagođena srednja promjena (A) broja mokrenja tijekom 24 h i (B) broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja (12. tjedan) u svim dobnim skupinama i u bolesnika u dobi od < 75 godina odnosno ≥ 75 godina (cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom). Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom: svi bolesnici koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka nakon randomizacije, prijavili jednu ili više epizoda mokrenja u dnevniku koji su ispunjavali na početku i nakon početka ispitivanja te prijavili jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Prilagođene srednje promjene temelje se na ANCOVA modelima u kojima su liječena skupina, spol, dobna skupina (< 75 ili ≥ 75 godina) i država bili fiksni faktori, a početna vrijednost kovarijata. ANCOVA = analiza kovarijance; CI = interval pouzdanosti; SE = standardna pogreška. * Početak ispitivanja: placebo (n = 430); mirabegron ukupno (n = 437). Završetak liječenja: placebo (n = 427); mirabegron 25 mg (n = 220); mirabegron 50 mg (n = 215); mirabegron ukupno (n = 435).

Promjene sekundarnih mjera ishoda s obzirom na titraciju doze mirabegrona prikazane su na sl. 4. U skupini svih bolesnika liječenih mirabegronom opažena su statistički značajna prilagođena srednja poboljšanja u odnosu na skupinu koja je primala placebo s obzirom na srednji izmokreni volumen po mokrenju (razlika [SE]: 13,7 [4,5]; 95 % CI: 5,0; 22,4), srednji broj epizoda urgencije tijekom 24 h (razlika [SE]: 0,94 [0,22]; 95 % CI: 1,37; 0,51) i srednji broj epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h (razlika [SE]: 0,56 [0,14]; 95 % CI: 0,83; 0,29; Slika 4C, 4D odnosno 4E).

Premda su bolesnici na početku ispitivanja imali sličan broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h (tablica 4 u Dodatku), prilagođena srednja promjena na kraju liječenja (SE) bila je manja u bolesnika koji su imali ≥ 75 godina nego u onih mlađih od 75 godina (svi bolesnici u dobi od ≥ 75 godina koji su primali mirabegron: 1,98 [0,20]; 95% CI: 2,37; 1,60; svi bolesnici u dobi od < 75 godina koji su primali mirabegron: 2,09 [0,14]; 95 % CI: 2,36; 1,81; bolesnici u dobi od ≥ 75 godina koji su primali placebo: 1,13 [0,21]; 95 % CI: 1,54; 0,73; bolesnici u dobi od < 75 godina koji su primali placebo: 1,66 [0,14]; 95 % CI: 1,94; 1,38), iako je promjena broja mokrenja tijekom 24 h bila slična u objema dobnim skupinama (svi bolesnici u dobi od ≥ 75 godina koji su primali mirabegron: 2,33 [0,26]; 95 % CI: 2,84; 1,81; svi bolesnici u dobi od < 75 godina koji su primali mirabegron: 2,30 [0,19]; 95 % CI: 2,67; 1,93; bolesnici u dobi od ≥ 75 godina koji su primali placebo: 1,58 [0,27]; 95% CI: 2,11; 1,05; bolesnici u dobi od < 75 godina koji su primali placebo: 1,77 [0,19]; 95 % CI: 2,14; 1,40; slike 3A i B i tablica 4 u Dodatku).

U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u onoj liječenoj mirabegronom statistički značajno veći udio bolesnika postigao je smanjenje broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h za 50 % (72 % naspram 60 %; OR: 1,78; 95 % CI: 1,32; 2,38), izostanak epizoda inkontinencije tijekom 24 h (38 % naspram 30 %; OR: 1,50; 95 % CI: 1,09; 2,06) i normalizaciju učestalosti mokrenja (45 % naspram 36 %; OR: 1,50; 95 % CI: 1,13; 2,00) na kraju liječenja ($p < 0,05$ za sve; tablica 5 u Dodatku).



Sl. 4. Prilagođena srednja promjena tijekom vremena u odnosu na početni (A) broj mokrenja tijekom 24 h, (B) broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h, (C) srednji izmokreni volumen po mokrenju, (D) broj epizoda urgencije tijekom 24 h i (E) broj epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h (cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom). Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom: svi bolesnici koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka nakon randomizacije, prijavili jednu ili više epizoda mokrenja u dnevniku koji su ispunjavali na početku i nakon početka ispitivanja te prijavili jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Prilagođene srednje promjene temelje se na ANCOVA modelima u kojima su liječena skupina, spol, dobná skupina (< 75 ili ≥ 75 godina) i država bili fiksni faktori, a početna vrijednost kovarijata. Nije provedena korekcija za povećanje stope pogreške tipa I pri testiranju više hipoteza u skupinama koje su primale 25 mg odnosno 50 mg mirabegrona. ANCOVA = analiza kovarijance; CI = interval pouzdanosti; kraj = završetak liječenja; SE = standardna pogreška. a Početak ispitivanja: placebo ($n = 430$); mirabegron ukupno ($n = 437$). Završetak liječenja: placebo ($n = 427$); mirabegron 25 mg ($n = 220$); mirabegron 50 mg ($n = 215$); mirabegron ukupno ($n = 435$). b Ispitivanje je imalo statističku snagu za otkrivanje razlika između skupine koja je primala placebo i skupine svih bolesnika liječenih mirabegronom. c Početak ispitivanja: placebo ($n = 322$); mirabegron ukupno ($n = 330$). Završetak liječenja: placebo ($n = 319$); mirabegron 25 mg ($n = 171$); mirabegron 50 mg ($n = 155$); mirabegron ukupno ($n = 326$).

Sigurnost

Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja prijavljene su u 174 (39 %) bolesnika koji su primali placebo i 209 (47 %) bolesnika liječenih mirabegronom. Od toga je za 57 (13 %) odnosno 84 (19 %) utvrđena moguća ili vjerojatna povezanost s ispitivanim lijekom (tablica 2). Najčešće nuspojave koje su se javile tijekom liječenja u

bolesnika koji su primali mirabegron bile su infekcija mokraćnih putova, glavobolja i proljev. Ozbiljne nuspojave koje su se javile tijekom liječenja prijavljene su u 12 (2,7 %) bolesnika koji su primali placebo i 15 (3,4 %) onih koji su primali mirabegron. Dva bolesnika u skupini koja je primala placebo (0,5 %) imala su ozbiljne nuspojave koje su se javile tijekom liječenja (cerebrovaskularni incident i tranzitorna ishemijska ataka) za koje je ispitivač utvrdio da su moguće ili vje-

rojatno povezane s ispitivanim lijekom. Srčani poremećaji prijavljeni su u pet (1,1 %) bolesnika koji su primali placebo i devet (2,0 %) bolesnika liječenih mirabegronom. Nijedna nuspojava koja se javila tijekom liječenja nije dovela do smrti. Nije opažena statistički značajna promjena MoCA rezultata od početka ispitivanja do završetka liječenja te je prilagođena srednja (SE) promjena iznosila 0,1 (0,1) uz placebo i 0,2 (0,1) uz mirabegron.

Tablica 2. Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja (populacija za analizu sigurnosti).

Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja, n (%) ^a	Sve dobne skupine			< 75 godina			≥ 75 godina		
	Placebo (n=442)	Mirabegron 25 mg (n=226)	Mirabegron 50 mg (n=219)	Placebo (n=318)	Mirabegron 25 mg (n=160)	Mirabegron 50 mg (n=160)	Placebo (n=124)	Mirabegron 25 mg (n=66)	Mirabegron 50 mg (n=59)
≥ 1 nuspojava koja se javila tijekom liječenja	174 (39)	100 (44)	109 (50)	125 (39)	65 (41)	80 (50)	49 (40)	35 (53)	29 (49)
Nuspojave povezane s lijekom ^b	57 (13)	47 (21)	37 (17)	43 (14)	30 (19)	29 (18)	14 (11)	17 (26)	8 (14)
Ozbiljne nuspojave	12 (2,7)	7 (3,1)	8 (3,7)	9 (2,8)	5 (3,1)	7 (4,4)	3 (2,4)	2 (3,0)	1 (1,7)
Ozbiljne nuspojave povezane s lijekom ^b	2 (0,45)	0	0	2 (0,63)	0	0	0	0	0
Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja	14 (3,2)	8 (3,5)	6 (2,7)	6 (1,9)	6 (3,8)	4 (2,5)	8 (6,5)	2 (3,0)	2 (3,4)
Nuspojave povezane s lijekom koje su dovele do prekida liječenja ^b	7 (1,6)	6 (2,7)	4 (1,8)	5 (1,6)	4 (2,5)	2 (1,3)	2 (1,6)	2 (3,0)	2 (3,4)
Srčani poremećaji	5 (1,1)	2 (0,88)	7 (3,2)	3 (0,94)	2 (1,3)	7 (4,4)	2 (1,6)	0	0
Najčešće nuspojave koje su se javile tijekom liječenja ^c									
Infekcija mokraćnih putova ^d	31 (7,0)	16 (7,1)	9 (4,1)	21 (6,6)	11 (6,9)	5 (3,1)	10 (8,1)	5 (7,6)	4 (6,8)
Glavobolja	12 (2,7)	15 (6,6)	8 (3,7)	8 (2,5)	12 (7,5)	4 (2,5)	4 (3,2)	3 (4,5)	4 (6,8)
Proljev	6 (1,4)	11 (4,9)	2 (0,91)	2 (0,63)	8 (5,0)	2 (1,3)	4 (3,2)	3 (4,5)	0
Umor	14 (3,2)	6 (2,7)	4 (1,8)	8 (2,5)	3 (1,9)	3 (1,9)	6 (4,8)	3 (4,5)	1 (1,7)
Infekcija gornjih dišnih putova	10 (2,3)	3 (1,3)	7 (3,2)	6 (1,9)	3 (1,9)	5 (3,1)	4 (3,2)	0	2 (3,4)
Mučnina	6 (1,4)	7 (3,1)	1 (0,46)	5 (1,6)	4 (2,5)	1 (0,63)	1 (0,8)	3 (4,5)	0
Omaglica	7 (1,6)	1 (0,44)	5 (2,3)	7 (2,2)	1 (0,63)	5 (3,1)	0	0	0
Nazofaringitis	10 (2,3)	3 (1,3)	2 (0,91)	7 (2,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	3 (2,4)	1 (1,5)	0
MedDRA verzija 20.1 Populacija za analizu sigurnosti: svi randomizirani bolesnici koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka. ^a Nuspojava koja se javila tijekom liječenja – nuspojava koja se pojavila ili pogoršala u razdoblju od prve dvostruko zaslijepljene primjene lijeka do 30 dana nakon posljednje dvostruko zaslijepljene primjene lijeka. Naveden je broj bolesnika koji su prijavili određeni događaj. ^b Moguća ili vjerojatna povezanost prema ocjeni ispitivača ili nedostajući podaci o povezanosti. ^c Preferirani pojam; zabilježen u ≥ 2 % bolesnika iz bilo koje liječene skupine. ^d Infekcija mokraćnih putova koju je uzrokovala <i>Escherichia</i> , streptokokna infekcija mokraćnih putova, infekcija mokraćnih putova ili bakterijska infekcija mokraćnih putova.									

RASPRAVA

PILLAR je prvo prospektivno ispitivanje mirabegrona specifično provedeno u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina. Velik broj komorbiditeta i istodobno primijenjenih lijekova u bolesnika iz ovog ispitivanja odgovarali su situaciji u općoj populaciji starijih osoba u SAD-u (5).

U usporedbi s placebom, liječenje mirabegronom tijekom 12 tjedana dovelo je do statistički značajnog smanjenja srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h i srednjeg

broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h. Nadalje, opažena su i veća poboljšanja srednjeg volumena rezidualnog urina nakon mokrenja, broja epizoda urgencije tijekom 24 h i broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h.

Ovo ispitivanje nije bilo dizajnirano za otkrivanje razlike između pojedinačnih doza mirabegrona i placeba, jer bolesnicima doze nisu bile nasumično dodijeljene. Povećanje doze na 50 mg temeljilo se na djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u svakog ispitanika pojedinačno

te na odluci bolesnika i ispitivača, što je moglo dovesti do opaženih razlika između skupina koje su primale različite doze mirabegrona. Bolesnici koji su nastavili primati dozu od 25 mg imali su drugačije početne demografske značajke i značajke bolesti od onih koji su u 4. ili 8. tjednu odlučili prijeći na dozu od 50 mg mirabegrona, uključujući veći udio žena, više Azijaca, manji indeks tjelesne mase (ITM), veću učestalost mokrenja (10-15 epizoda tijekom 24 h) i manji broj epizoda inkontinencije.

U prethodnim su ispitivanjima opažene razlike u prevalenciji i značajkama PAMM-a među različitim rasnim/etničkim skupinama (21,22) te je viši ITM prepoznat kao mogući faktor rizika za PAMM (23). Budući da je nedostatan učinak liječenja vjerojatno bio glavni razlog za povećanje doze, čini se mogućim da je s obzirom na višu razinu inkontinencije i dulje trajanje PAMM-a, u skupini kojoj je doza povećana na 50 mg bilo više bolesnika s težom bolešću nego u skupini koja se liječila dozom od 25 mg. Naposljetku, budući da su na podatke o djelotvornosti liječenja utjecali nedostatna statistička snaga za pojedinačne dozne skupine i dizajn ispitivanja utemeljen na elektivnoj titraciji doze, potreban je oprez pri tumačenju rezultata za specifičnu dozu mirabegrona. Dodatni je ometajući faktor i poboljšanje od početka ispitivanja u skupini koja je primala placebo, koje je česta pojava u kliničkim ispitivanjima kod PAMM-a (24,25). Međutim, važno je napomenuti da podatci iz ispitivanja PILLAR odgovaraju djelotvornosti mirabegrona utvrđenoj u prethodnoj podanalizi podataka o bolesnicima u dobi od ≥ 65 godina uključenima u tri ispitivanja faze III (26) i *post hoc* analizi podataka o bolesnicima u dobi od ≥ 75 godina uključenima u ispitivanje provedeno nakon stavljanja lijeka u promet u Japanu (27).

Mirabegron se dobro podnosio. U ovom je ispitivanju ukupna učestalost nuspojava mirabegrona koje su se javile tijekom liječenja bila nešto manja nego u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina koji su sudjelovali u ispitivanjima faze III (mirabegron 25 mg: 55 %; mirabegron 50 mg: 50 %) (26). Najčešće nuspojave koje su se javile tijekom liječenja odgovarale su poznatom sigurnosnom profilu ovog lijeka (28). Klasifikacija prema početnom MoCA rezultatu pokazala je da je 24 % bolesnika liječenih mirabegronom i 25 % onih koji su primali placebo imalo blago oštećenje kognitivne funkcije. Tijekom 12-tjednog ispitivanja nisu utvrđeni dokazi koji bi upućivali na promjenu kognitivne funkcije mjerene MoCA rezultatom, što je osobito važno kad se uzme u obzir činjenica da potencijalne kognitivne nuspojave izazivaju zabrinutost kod odraslih bolesnika koji primaju terapiju za PAMM (29).

Premda se prevalencija PAMM-a povećava s dobi (3,4), osobe koje imaju ≥ 65 godina često su nedovolj-

no zastupljene u kliničkim ispitivanjima (30); stoga su rezultati opaženi u ovoj dobnu specifičnoj ispitivanoj populaciji, koja uključuje značajan udio bolesnika u dobi od ≥ 75 godina, klinički važni. Uključni kriteriji oblikovani su tako da budu jednostavni, no i dalje su jedno od ograničenja svakog randomiziranog kontroliranog ispitivanja. Relativno velik broj bolesnika nije zadovoljio kriterije za sudjelovanje u ispitivanju nakon uvodnog razdoblja u kojem se primjenjivao placebo i u kojem su se ponovno ocjenjivali podatci iz njihovih dnevnika i ažurirani podatci o njihovoj kliničkoj anamnezi. Od varijabli iz dnevnika većina bolesnika nije zadovoljila kriterij za epizode urgencije. Ustrajanje u liječenju i pridržavanje liječenja veći su u prethodno liječenih nego u prethodno neličenih bolesnika (31), a neki bolesnici mogu biti refrakterni na liječenje. Budući da se u ovom ispitivanju bilježila samo primjena terapije za PAMM tijekom 30 dana prije uvodnog razdoblja u kojem se primjenjivao placebo, ne znamo koliki je stvarni udio prethodno liječenih bolesnika i stoga nismo mogli utvrditi potencijalni utjecaj prethodnog liječenja na ovdje navedene ishode. S obzirom na kompleksan utjecaj onemoćalosti na starije bolesnike s PAMM-om (32), formalna procjena onemoćalosti mogla bi biti koristan dodatak za utvrđivanje primjenjivosti dobivenih podataka na opću populaciju.

ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata istraživanja može se zaključiti da je mirabegron djelotvoran i siguran lijek (u promatranom razdoblju od 12 tj.) koji se može rabiti u bolesnika u dobi ≥ 65 god. s PAMM-om i smetnjama mokrenja. Premda se prevalencija PAMM-a povećava s dobi (3,4), osobe koje imaju ≥ 65 godina često su nedovoljno zastupljene u kliničkim ispitivanjima (30); stoga su rezultati opaženi u ovoj ispitivanoj populaciji, koja uključuje značajan udio bolesnika u dobi od ≥ 75 godina, klinički važni.

L I T E R A T U R A

1. 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: 167-78.
2. Drake MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? *ICI-RS* 2013. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 622-4.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW *et al.* Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327-36.

4. Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manage Care* 2000; 6: S565–7.
5. Ganz ML, Liu J, Zou KH, Bhagnani T, Luo X. Real-world characteristics of elderly patients with overactive bladder in the United States. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1997–2005.
6. Soliman Y, Meyer R, Baum N. Falls in the elderly secondary to urinary symptoms. *Rev Urol* 2016; 18: 28–32.
7. Zarowitz BJ, Allen C, O’Shea T, Tangalos E, Berner T, Ouslander JG. Clinical burden and nonpharmacologic management of nursing facility residents with overactive bladder and/or urinary incontinence. *Consult Pharm* 2015; 30: 533–42.
8. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D *et al.* Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing* 2015; 44: 745–55.
9. Kachru N, Sura S, Chatterjee S, Aparasu RR. Antimuscarinic medication use in elderly patients with overactive bladder. *Drugs Aging* 2016; 33: 755–63.
10. Salahudeen MS, Nishtala PS, Duffull SB. The influence of patient characteristics on anticholinergic events in older people. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5: 530–41.
11. Wagg A, Nitti VW, Kelleher C *et al.* Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 621–38.
12. Wagg A. Choosing oral drug therapy for overactive bladder in older people. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1375–80.
13. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF *et al.* Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016; 73: 721–32.
14. Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1279–86.
15. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 17–30.
16. Chapple CR, Siddiqui E. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 131–51.
17. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–9.
18. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189: 1388–95.
19. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D *et al.* A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313–20.
20. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004; 4: 94.
21. Coyne KS, Margolis MK, Kopp ZS, Kaplan SA. Racial differences in the prevalence of overactive bladder in the United States from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *Urology* 2012; 79: 95–101.
22. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA *et al.* The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ ethnic group and age: results from OAB-PO-LL. *Neurourol Urodyn* 2013; 32: 230–7.
23. Zhu J, Hu X, Dong X, Li L. Associations between risk factors and overactive bladder: a meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019; 25: 238–46.
24. Lee S, Malhotra B, Creanga D, Carlsson M, Glue P. A meta-analysis of the placebo response in antimuscarinic drug trials for overactive bladder. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 55.
25. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD003781.
26. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW *et al.* The efficacy and tolerability of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014; 43: 666–75.
27. Yoshida M, Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H, Kuroishi K. Safety and effectiveness of mirabegron in patients with overactive bladder aged more than 75 years: analysis of a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 30–8.
28. Astellas Pharma US, Inc. Prescribing information: MYRBETRIQ1 (mirabegron extended-release tablets). https://www.us.astellas.com/docs/Myrbetriq_WPI.pdf.
29. Decalf VH, Huion AMJ, Benoit DF, Denys MA, Petrovic M, KCMM Everaert. Older people’s preferences for side effects associated with antimuscarinic treatments of overactive bladder: a discrete-choice experiment. *Drugs Aging* 2017; 34: 615–23.
30. Kistler KD, Xu Y, Zou KH, Ntanios F, Chapman DS, Luo X. Systematic literature review of clinical trials evaluating pharmacotherapy for overactive bladder in elderly patients: an assessment of trial quality. *Neurourol Urodyn* 2018; 37: 54–66.
31. Wagg A, Franks B, Ramos B, Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: early experience in Canada. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: 343–50.
32. Wolff GF, Kuchel GA, Smith PP. Overactive bladder in the vulnerable elderly. *Res Rep Urol* 2014; 6: 131–8.

Doprinosi autora: Adrian Wagg imao je neograničen pristup svim podacima iz ispitivanja i preuzima odgovornost za cjelovitost tih podataka i točnost analize podataka.

Koncept i dizajn ispitivanja: Schermer

Prikupljanje podataka: Kristy, Schermer.

Analiza i tumačenje podataka: Wagg, Staskin, Engel, Herschorn, Kristy, Schermer.

Izrada nacрта: Wagg, Staskin, Engel, Herschorn, Kristy, Schermer.

Kritička revizija važnog intelektualnog sadržaja: Wagg, Staskin, Engel, Herschorn, Kristy, Schermer.

Statistička analiza: Kristy.

Pribavljanje novčane potpore: Nitko.

Administrativna, tehnička ili materijalna potpora: Nitko.

Nadzor: Nitko.

Drugo: Nitko.

Izjave o financijskim interesima: Adrian Wagg potvrđuje da su svi sukobi interesa, uključujući specifične financijske interese te odnose i veze relevantne za temu ovog rada ili materijale koji se u njemu spominju (npr. zaposlenja/suradnje, bespovratna sredstva ili novčane potpore, savjetovanja, honorari, vlasništvo nad dionicama ili dioničke opcije, iskazi stručnjaka, dohotci od autorskih prava ili podneseni, neriješeni i odobreni zahtjevi za patentnu zaštitu), sljedeći: Adrian Wagg primio je bespovratna sredstva, osobne naknade i druge oblike nenovčane potpore od tvrtki Astellas, Essity, Pfizer i Pierre Fabre. David Staskin primio je bespovratna sredstva i osobne naknade za ispitivačke, savjetničke i predavačke usluge pružene tvrtki Astellas. Eli Engel dobio je naknadu za usluge ispitivača od tvrtke Astellas. Sender Herschorn dobio je bespovratna sredstva od tvrtki Allergan, Astellas, Ipsen i Ixtalis te osobne naknade od tvrtki Allergan, Astellas i Pfizer. Rita M. Kristy i Carol R. Schermer zaposlenice su tvrtke Astellas Pharma Global Development, Inc.

Novčane i ostale potpore te uloga naručitelja: Ovo je ispitivanje financirala tvrtka Astellas Pharma Global

Development, Inc. Pomoć u pisanju stručnog medicinskog teksta pružila je Emily Howard, ovlaštena stručnjakinja za medicinske publikacije iz tvrtke Envision Scientific Solutions, dok je novčanu potporu osigurala tvrtka Astellas Pharma Global Development, Inc.

Zahvale: Autori bi htjeli zahvaliti ispitivačima i svim bolesnicima i njihovim zakonskim zastupnicima koji su sudjelovali u ispitivanju PILLAR. Pristup anonimiziranim podacima o pojedinačnim sudionicima koji su prikupljeni tijekom ispitivanja, kao i popratnoj kliničkoj dokumentaciji, namjerava se osigurati za ispitivanja odobrenih indikacija i formulacija, kao i za spojeve čiji je razvoj obustavljen. Uvjeti za dobivanje tih podataka i izuzetci opisani su u dijelu sa specifičnim informacijama o ispitivanjima čije je naručitelj Astellas na stranici www.clinicalstudydatarequest.com. Popratna dokumentacija o ovom ispitivanju, poput plana ispitivanja i njegovih izmjena, plana statističke analize i izvješća o kliničkom ispitivanju, priprema se i dostavlja ako je dostupna. Pristup podacima o pojedinačnim sudionicima osigurat će se istraživačima nakon objavljivanja rada (ako je to primjenjivo) i bit će moguć sve dok Astellas bude imao zakonsko pravo pružiti te podatke. Istraživači moraju dostaviti prijedlog za provedbu znanstveno relevantne analize podataka iz ispitivanja. Taj prijedlog potom ocjenjuje neovisno povjerenstvo za istraživanja. Ako se prijedlog odobri, pristup podacima iz ispitivanja osigurava se putem sigurnog sustava za razmjenu podataka nakon primitka potpisanog ugovora o razmjeni podataka.

Dodatak A. Dodatni podatci

Dodatni materijali povezani s ovim člankom dostupni su u obliku mrežne verzije na adresi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.002>.

SUMMARY

EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF MIRABEGRON IN PATIENTS AGED ≥ 65 YR WITH OVERACTIVE BLADDER WET: A PHASE IV, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY (PILLAR)

A. WAGG¹, D. STASKIN², E. ENGEL³, S. HERSCHORN⁴, R. M. KRISTY⁵, C. R. SCHERMER⁵

¹*Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada;* ²*Division of Urology, St Elizabeth's Medical Center, Boston, MA, USA;* ³*Bayview Research Group, LLC, Valley Village, CA, USA;* ⁴*Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada;* ⁵*Astellas Pharma Global Development, Inc., Northbrook, IL, USA*

Background: The majority of patients with overactive bladder (OAB) are aged >65 yr. There has been no prospectively designed study assessing treatment efficacy with the b3-adrenoreceptor agonist, mirabegron, specifically in this age group. **Objective:** A phase IV study comparing flexibly dosed mirabegron versus placebo in elderly patients with OAB and urgency incontinence. **Design, setting, and participants:** Community-dwelling patients aged ≥ 65 yr with OAB for ≥ 3 mo. **Intervention:** Following a 2-wk placebo run in, patients with one or more incontinence episodes, three or more urgency episodes, and an average of eight or more micturitions/24 h were randomised 1:1 to double-blind 25 mg/d mirabegron or matched placebo, for 12 wk. After week 4 or 8, the dose could be increased to 50 mg/d mirabegron/matched placebo based on patient and investigator discretion. **Outcome measurements and statistical analysis:** Coprimary endpoints: change from baseline to end of treatment (EOT) in the mean numbers of micturitions/24 h and incontinence episodes/24 h. **Secondary endpoints:** change from baseline to EOT in the mean volume voided/micturition, mean number of urgency episodes/24 h, and mean number of urgency incontinence episodes/24 h. Analysis of covariance (ANCOVA) was used for the mean number of micturitions/24 h, mean volume voided/micturition, and mean number of urgency episodes/24 h. Stratified rank ANCOVA was used for the mean numbers of incontinence episodes/24 h and urgency incontinence episodes/24 h. **Results and limitations:** Statistically significant improvements were observed for mirabegron versus placebo in change from baseline to EOT in the mean number of micturitions/24 h, mean number of incontinence episodes/24 h, mean volume voided/micturition, mean number of urgency episodes/24 h, and mean number of urgency incontinence episodes/24 h. Safety and tolerability were consistent with the known mirabegron safety profile. **Conclusions:** Mirabegron efficacy, safety, and tolerability over 12 wk were confirmed in patients aged ≥ 65 yr with OAB and incontinence.

Key words: aged, clinical trial phase IV, cognition, lower urinary tract symptoms, urinary bladder, overactive