



# สารศิริราช

## SIRIRAJ HOSPITAL GAZETTE

จัดพิมพ์โดยอนุमतคณะกรรมการการคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
Published Under the Auspices of the Faculty of Medicine, Siriraj Hospital

ปีที่ 53, ฉบับที่ 11, พฤศจิกายน 2544

Volume 53, Number 11, November 2001

### Clinical Experience of the Use of Tolterodine in Patients with Overactive Bladder at Siriraj Hospital

Vitaya Titapant, M.D.\*

Saifon Chawanpaiboon, M.D.\*

#### Abstract :

**Objective :** To determine the efficacy of tolterodine in patients with overactive bladder.

**Design :** Open study.

**Setting :** Gynaecological Outpatient Clinic, Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University.

**Subjects :** From August 2000 to June 2001, thirty patients who met the symptomatic definition of overactive bladder without local or metabolic causes were enrolled in this study.

**Intervention :** Tolterodine 2 mg bid were given to the patients for 12 weeks.

**Main outcome measurement :** Patients' global opinion on results of treatment, change in voiding frequency, urgency episodes, urge incontinence episodes, and adverse events from medication.

**Results :** Patients' global opinion showed a marked improvement in the condition in 6 cases (4 cases showed improvement in 2 weeks while the other 2 cases within 4 weeks of treatment), some improvement in 20 cases and failure of treatment in 4 cases (1 case discontinued at 2 weeks due to severe headache, 2 cases at 4 and 8 weeks due to lack of improvement and 1 case at 4 weeks due to economic problems).

The mean number of voids per 24 hours showed a trend to decrease since the start of treatment from 12 times per 24 hours to 6 times per 24 hours after 12 weeks of treatment.

The mean number of days with urgency per week showed a decreasing trend since the start of treatment from 2.8 days per week to less than 1 day per week after 12 weeks of treatment.

The mean number of days with incontinence per week decreased from 3.5 days per week at the start of treatment to less than 1 day per week after 12 weeks of treatment.

The adverse events from medication included dry mouth in 15 cases (12 cases with mild degree and 3 cases with moderate degree), 5 cases had flatulence, 5 cases had slow urinary stream and 5 cases had headache (including 1 case who discontinued the treatment after 2 weeks).

**Conclusion :** Tolterodine is effective in improving patient's view of their bladder condition, decreasing urinary frequency, urgency episodes and urge incontinence episodes. It is also well-tolerated by the patients.

\*Department of Obstetrics & Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700.



เรื่องย่อ : ประสบการณ์ในการใช้ Tolterodine ในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกินใน  
โรงพยาบาลศิริราช

วิทยา ถิฐาพันธุ์ พ.บ.\*, สายฝน ชวาลไพบูลย์, พ.บ.\*

\*ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล,  
กรุงเทพมหานคร 10700.

สารศิริราช 2544; 53: 791-796.

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา tolterodine ในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกิน

รูปแบบการวิจัย : การศึกษาแบบเปิด

สถานที่ทำการวิจัย : ห้องตรวจผู้ป่วยนอกนรีเวช ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล  
มหาวิทยาลัยมหิดล

กลุ่มตัวอย่าง : ผู้ป่วยที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกนรีเวช ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกินจำนวน 30  
ราย ที่มารับการตรวจรักษาระหว่างเดือนสิงหาคม 2543 ถึง มิถุนายน 2544

การทดลอง : ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยา tolterodine ขนาด 2 มิลลิกรัม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง นาน 12  
สัปดาห์

ตัววัดที่สำคัญ : ความคิดเห็นของผู้ป่วยต่อผลการรักษา การเปลี่ยนแปลงของความถี่ในการถ่ายปัสสาวะ ความรู้สึก  
อยากถ่ายปัสสาวะทันที การมีปัสสาวะเล็ดราด และผลข้างเคียงของการรักษา

ผลการศึกษา : ผู้ป่วยให้ความเห็นว่าการรักษาทำให้มีอาการดีขึ้นอย่างชัดเจน 6 ราย (4 รายมีอาการดีขึ้นภายหลัง  
การรักษา 2 สัปดาห์ และ 2 รายมีอาการดีขึ้นภายหลังการรักษา 4 สัปดาห์) มีอาการดีขึ้นบ้าง 20 ราย และไม่ดีขึ้น 4  
ราย (1 รายหยุดการรักษาภายหลังได้รับยา 2 สัปดาห์เนื่องจากปวดศีรษะมาก, 2 ราย หยุดการรักษาภายหลังรับยา  
4 และ 8 สัปดาห์ เนื่องจากรู้สึกว่าการไม่ดีขึ้นเลย และ 1 รายหยุดการรักษาภายหลังรับยา 4 สัปดาห์เนื่องจากมี  
ปัญหาอื่นๆ)

ค่าเฉลี่ยของจำนวนการถ่ายปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงลดลงตามลำดับ จาก 12 ครั้งใน 24 ชั่วโมงเมื่อเริ่มการ  
รักษา เหลือ 6 ครั้งใน 24 ชั่วโมงภายหลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์

ค่าเฉลี่ยของจำนวนวันที่มีความรู้สึกอยากถ่ายปัสสาวะทันทีใน 1 สัปดาห์ ลดลงตามลำดับจาก 2.8 วันต่อ  
สัปดาห์เมื่อเริ่มการรักษา เหลือน้อยกว่า 1 วันต่อสัปดาห์ภายหลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์

ค่าเฉลี่ยของจำนวนวันที่มีปัสสาวะเล็ดราดใน 1 สัปดาห์ ลดลงตามลำดับจาก 3.5 วันต่อสัปดาห์เมื่อเริ่มการ  
รักษา เหลือน้อยกว่า 1 วันต่อสัปดาห์ภายหลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์

ผลข้างเคียงของการรักษา พบว่าผู้ป่วยมีอาการปากแห้ง 15 ราย (12 รายมีอาการเพียงเล็กน้อย และ 3  
รายมีอาการมากพอควร) 5 รายมีอาการอึดแน่นท้อง 5 รายถ่ายปัสสาวะได้ช้าลง และ 5 รายมีอาการปวดศีรษะ  
(รวม 1 รายที่หยุดยาภายหลังการรักษา 2 สัปดาห์ด้วย)



**สรุป :** Tolterodine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกินได้ดี โดยผู้ป่วยพอใจต่อผลการรักษา ผลของยาสามารถลดความถี่ในการถ่ายปัสสาวะ จำนวนครั้งของความรู้สึกอยากถ่ายปัสสาวะทันที และจำนวนครั้งของการมีภาวะปัสสาวะเล็ดรดได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดี

## INTRODUCTION

An overactive bladder is described as urgency of urination with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia.<sup>1</sup> It is one of the major causes of female urinary incontinence. The overactive bladder (OAB) is a symptomatic diagnosis and is suggestive of urodynamically demonstrable detrusor overactivity and it is assumed there is no urinary infection or other obvious pathology to account for the symptoms.<sup>1</sup>

This condition has a negative impact on health-related quality of life, depressive symptoms, and quality of sleep.<sup>2</sup> In addition, older women with an overactive bladder are at great risk for falls and fractures, which can increase the risk of morbidity and mortality in these women.<sup>3</sup>

The prevalence of overactive bladder in Asian women was recently reported to be as high as 53.1% with the majority reporting urgency (65.4%) as the most common symptom; the prevalence of urge incontinence was 11.4%.<sup>4</sup> In Thailand, overactive bladder is still a largely hidden problem.

Although the etiology of overactive bladder is largely unknown<sup>4</sup>, much is known about the physiology underlying abnormal bladder contractions. Under normal conditions the central nervous system controls voluntary micturition through a spinal reflex mechanism that ultimately allows the release of acetylcholine from neurons that innervate the bladder.<sup>5</sup> This results in activation of muscarinic receptors on the detrusor muscle and contraction of the bladder muscle. Pharmacologic treatment with anticholinergic agents has been the primary strategy for preventing unwanted bladder contractions by blocking acetylcholine signaling to the detrusor muscle. However, muscarinic receptors are located in organs and tissues throughout the body, and the lack of organ selectivity of traditional anticholinergic agents is associated with such side effects as dry

mouth, dizziness, somnolence, and impaired memory and cognition.

Tolterodine, an anticholinergic agent developed specifically for the treatment of overactive bladder, and oxybutynin are 2 early agents that have been extensively studied in the United States and Europe.<sup>6</sup> However, in comparative clinical trials, tolterodine caused significantly less side effects, (especially dry mouth) than oxybutynin.<sup>7</sup>

As yet, there are no published studies concerning the efficacy of tolterodine in the treatment of overactive bladder in Thailand. The aim of this study is to determine the efficacy of tolterodine in patients with overactive bladder at Siriraj Hospital.

## MATERIALS AND METHODS

From August 2000 to June 2001, thirty patients in the Gynaecological Outpatient Clinic, Department of Obstetrics & Gynecology, Siriraj Hospital who met the symptomatic definition of overactive bladder were recruited to the study. The exclusion criteria included associated genuine urinary stress incontinence, urinary tract infection more than 3 times a year, diabetes mellitus, renal and hepatic disease, associated diseases in which the use of anticholinergic drug was contraindicated (such as narrow angle glaucoma, urinary retention, myasthenia gravis). Written, informed consent to enter to the study was obtained after appropriate counselling.

The patients were then given oral tolterodine 4 milligrams daily in equally divided doses for 12 weeks. Accompanied by the medication, the patients were asked to record their overall opinion about the treatment, to keep a voiding diary, and to record adverse events during treatment.

The efficacy measurements consisted of the patients' overall opinion of the results of treatment, voiding frequency, urgency episodes, urge incontinence episodes and adverse events of medication.



The patients' opinion about treatment was classified on the basis of a subjective decision into the following categories : marked improvement, improvement and no improvement / failure.

## RESULTS

In this study, the patients' ages ranged from 28-60 years (mean 48.2 years). The duration of

symptoms varied from 2 months to several years. Half of them had had previous treatments including other anticholinergics, many kinds of antimicrobials and other methods.

The patients' opinion about the results of treatment is shown in Table 1.

**Table 1.** Patients' opinion about the results of treatment.

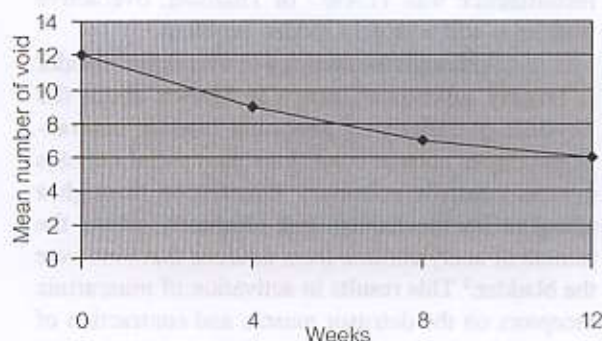
Results	Cases/Total (%)
Marked improvement	6 / 30 (20)
4 cases in 2 weeks after medication started	
2 cases in 4 weeks after medication started	
Improvement	20 / 30 (66.7)
Failure	4 / 30 (13.3)
1 case discontinued at 2 weeks due to severe headache	
2 cases discontinued at 4 and 8 weeks due to lack of improvement	
1 case discontinued at 4 weeks due to difficulty in paying for the treatment	

The mean number of voiding per 24 hours showed a decreasing trend since the start of treatment from 12 times per 24 hours to 6 times per 24 hours after 12 weeks of treatment as shown in Figure 1.

The mean number of days with urgency per week showed a decreasing trend since the start of treatment from 2.8 days per week to less than 1 day per week after 12 weeks of treatment as shown in Figure 2.

The mean number of days with incontinence per week decreased from 3.5 days per week at the start of treatment to less than 1 day per week after 12 weeks of treatment as shown in Figure 3.

The adverse events of medication are shown in Table 2.



**Figure 1.** Changing trend of voiding frequency.

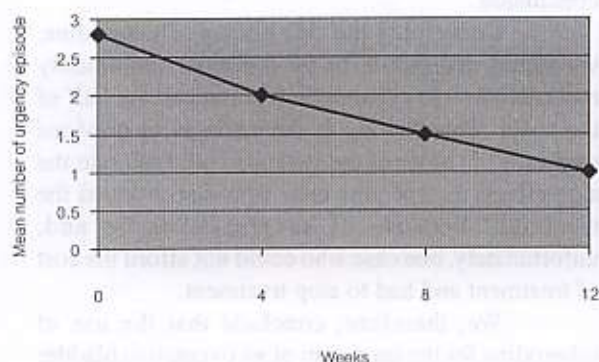


Figure 2. Changing trend of urgency episode.

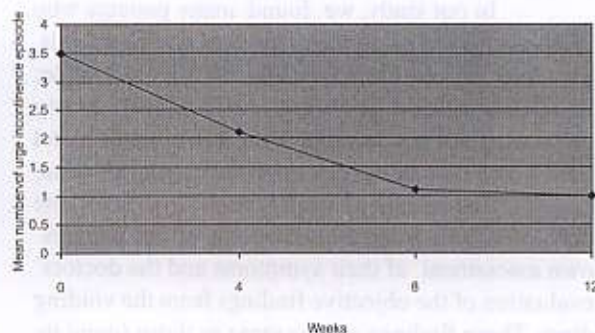


Figure 3. Changing trend of urge incontinence episode.

Table 2. Adverse events of medication:

Adverse events	Number of cases
Dry mouth	15
mild degree	12
moderate degree	3
Flatulence	5
Slow urinary stream	5
Headache	5
(including 1 case who discontinued the treatment after 2 weeks)	

## DISCUSSION

Overactive bladder is a major clinical problem that affects a patient's quality of life and activities of daily living.<sup>8</sup> Considerable economic costs are associated with this condition, and these costs continue to increase as the size of the elderly population, (those with the highest prevalence of overactive bladder) increases.<sup>9</sup>

Treatment options for overactive bladder include conservative treatment (such as bladder retraining drills, pelvic floor exercises, biofeedback,

electrical stimulation), pharmacotherapy, neuromodulation and surgery. However, most of these options are still under evaluation for their usefulness.<sup>10</sup>

Pharmacotherapy is becoming increasingly important and is currently the mainstay of treatment for overactive bladder since it can be highly effective in providing relief of symptoms.<sup>11</sup>

However, nearly all of the older drugs (such as oxybutynin, propantheline, and imipramine) produce some unwanted side effects, which limit their uses in some patients.<sup>11</sup>



Tolterodine is found to have better efficacy and side effect profile than other drugs.<sup>6</sup>

In our study, we found many patients who had been treated using many kinds of antimicrobials. This may explain the reason why overactive bladder is still a hidden problem in Thailand. Many physicians are not familiar with this condition and treat it as a case of cystitis or urinary tract infection.

The results of treatment showed favorable outcomes both from the viewpoint of the patients' own assessment of their symptoms and the doctors' evaluation of the objective findings from the voiding diary. These findings are the same as those found by other investigators.<sup>12,13</sup>

We did not include measurement of urine volume per voiding which is one of the important parameters determining the success of treatment in the main outcome measurement since it was difficult

for most of the patients to perform and the available data were too unreliable for interpretation and conclusion.

Concerning the side effects of tolterodine, we found dry mouth to be the most commonly reported adverse event which accounted for half of the cases. This finding is the same as in previous studies.<sup>7,14,15</sup> Most of the patients could tolerate the side effects except one case who discontinued the treatment because of severe headache and, unfortunately, one case who could not afford the cost of treatment and had to stop treatment.

We, therefore, conclude that the use of tolterodine for the treatment of an overactive bladder is effective and safe and acceptable to our patients. However, the patients should have appropriate counseling before using tolterodine as first-line drug of treatment due to the cost of medication.

## REFERENCES

1. Report of the International Continence Society Terminology Subcommittee, 2001. Draft 5. WWW. icsoffice.org.
2. Stewart W, Herzog R, Wein A, Abrams P, Payne C, Corey, et al. Prevalence of overactive bladder in the US: results from the NOBLE program. Poster presentation at the 2<sup>nd</sup> International Consultation on Incontinence 1-3 July, 2001, Paris, France.
3. Brown JS, Vittinghoff E, Wyman JF, Stone KL, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatrics Soc* 2000; **48**: 721-725.
4. Lapitan MC, Chye PLH. The epidemiology of overactive bladder among females in Asia: a questionnaire survey. *Int Urogynecol J* 2001; **12**: 226-231.
5. De Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997; **50** (Suppl 6A): 36-52.
6. Malone-Lee J. The efficacy, tolerability and safety profile of tolterodine in the treatment of overactive / unstable bladder. *Rev Contemp Pharmacother* 2000; **11**: 29-42.
7. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder. *Br J Urol* 1998; **81**: 801-810.
8. Abrams P, Kellerher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Managed Care* 2000; **6** (Suppl 11): S580-S590.
9. The-wei Hu, Wagner TH. Economic considerations in overactive bladder. *Am J Managed Care* 2000; **6** (Suppl 11): S591-S598.
10. Lim P. The overactive bladder. *Medical Progress* 2000; **27**: 17-23.
11. Andersson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. *Urology* 1997; **50**: 6A, 74-84.
12. Abrams P, Mattiasson A, van Kerrebroeck PEVA. Tolterodine long term results in 1,669 patients. *Eur Urol* 2000; **37** (Suppl 2) Abstract 332: 83.
13. van Kerrebroeck PEVA. Tolterodine: two-year study results in patients with overactive bladder. *Eur Urol* 2000; **37** (Suppl 2) Abstract 331: 83.
14. Jacquetin B, Wyndaele JJ. Tolterodine reduces the number of incontinence episodes in patients with detrusor overactivity. *Int Urogynecol J* 1997; **8**: S30.
15. Millard R, Moore K, Dwyer P, Tuttle J. Clinical and urodynamic efficacy of tolterodine: a multi-center, placebo-controlled trial. *Neurourol Urodyn* 1997; **16**: 341-344.