

BÖLÜM 7

GÜNCEL ÜROLOJİ KILAVUZLARINDA AŞIRI AKTİF MESANENİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Volkan SELMİ¹

GİRİŞ

Aşırı Aktif Mesane (AAM), Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından; idrar yolu enfeksiyonu veya belirgin başka bir patoloji yokluğunda, üriner inkontinans olsun veya olmasın, genellikle noktüri ve sıklığın eşlik ettiği acil idrara çıkma olarak tanımlanır (1). Tarif edilen bu durum kronik bir süreçtir ve hastaların yaşam kalitesini (QoL) olumsuz yönde etkilemektedir. Ürodinamik çalışmada ayırt edici bulgu artmış detrusor aktivitesi olsa da bu bulgu her hastada dokümanite edilemeyebilir. The EPidemiology of InContinence (EPIC) çalışması, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve AAM prevalansına ilişkin en büyük nüfus tabanlı çalışmalardan biridir (2). Çalışmaya dahil olan 19000'den fazla gönüllünün verileri incelendiğinde AAM prevalansının %11,8 olduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkekler için bu oran %10,8 iken kadınlarda ise %12,8'dir. Benzer çalışmalarda prevalansın yaş ile birlikte artmakta olduğu ve %30-40 seviyelerine kadar çıktığı belirtilmiştir (3).

Aşırı Aktif Mesanenin patofizyolojisini açıklamak için, esas olarak mesaneye ve üretraya giden inhibitör ve uyarıcı nöral yollardaki dengesizlikler veya mesane kas reseptörlerinin duyarlılığı ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüş ancak kesin olarak tanımlanabilir bir neden tespit edilmemiştir.

Aşırı aktif mesane üriner inkontinansın eşlik edip etmemesine bağlı olarak genellikle kuru ve ıslak olarak ikiye ayrılmaktadır (4). Tanı mesane günlüğü ve ürodinamik çalışma ile netleştirilebilir. Hasta ilk değerlendirilirken üç günlük mesane günlüğü tutulması yardımcı olacaktır. Komplike olmamış, birinci basamak tedavi planlanan hastalara ürodinamik çalışma ilk değerlendirmeden ziyade ileri aşamalarda önerilmektedir.

Literatürdeki bir metaanalizde, Nerve Growth Factor (NGF), brain derived neurotrophic factor (BDNF) gibi üriner biomarkerlar ve bu biomarkerların krea-

¹ Doç. Dr., Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD. volkanselmi@hotmail.com

tinine oranları (NGF/Cr, BDNF/Cr) AAM olan kadın hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak ölçüldüğü belirtilmiştir (5).

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Konservatif Tedavi

Klinik uygulamada, en düşük zarar riskini taşıdıkları kabul edildiği için cerrahi olmayan tedavilerin ilk olarak önerilmesi uzun zamandır bir gelenek olmuştur. Bu durum, farmakolojik olmayan pelvik taban kas eğitimi (PFMT) gibi konservatif tedaviler için geçerli olsa da, AÜSS tedavisinde kullanılan antikolinergik ajanlar gibi bazı farmakolojik tedavilerin özellikle bilişsel işlevle ilgili yan etkilerine ilişkin artan endişeler ortaya çıkmıştır. Tedavi planlanırken hastalar bu potansiyel risk konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir.

Konservatif tedaviler ele alınırken AAM'nin özellikle yaşlı hastalarda birçok eşlik eden hastalıkla ilişkili olduğu gözden kaçırılmamalı ve altta yatan herhangi bir komorbidite varsa bu hastalığın tedavisiyle semptomlarda iyileşme sağlanabilir. Birçok ilacın yan etki olarak AÜSS neden olduğu belirtilse de, çalışmaların azlığı ve kalitesi nedeniyle herhangi bir ilacın AAM/AÜSS'ye neden olduğundan emin olmak mümkün değildir.

Kilo verilmesi, sigaranın bırakılması, fiziksel aktivite düzeyinin artırılması, bağırsak alışkanlığının düzenlenmesi, kafein ve sıvı alımının kısıtlanması gibi yaşam tarzı değişikliği AAM semptomlarını iyileştirebilir.

Mesane eğitimi (BT) ve pelvik taban kas eğitimi gibi davranışsal ve fiziksel terapiler AAM semptomlarının iyileştirilmesi için kullanılabilir.

Farmakolojik Tedaviler

AAM farmakolojik tedavisinde çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Antikolinergikler ve Beta-3 agonist ilaçlar bu amaçla en çok kullanılan farmakolojik ajanlardır.

Antikolinergik İlaçlar

Antikolinergik (antimuskarinik) ilaçlar şu anda AAM tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavide hedef; detrusör üzerinde etki göstererek aktiviteyi düzenlemek, istemsiz kasılmaları önleyerek mesane uyum ve kapasitesini arttırmaktır. Muskarinik reseptörlerin M1-5 olmak üzere 5 alt tipi bulunmaktadır. İnsan mesane düz kasında M2 (%70-80) ve M3 (%20-30) alt tipleri tanımlanmıştır. Antikolinergik ajanlar, muskarinik reseptöre olan afinitesi, lipid çözünürlüğü, yarılanma ömrü gibi farmakolojik ve farmakokinetik özellikler açısından farklılık gösterirler. Bu ilaçların çoğu muskarinik reseptörleri bloke ederek etkinlik sağlar-

lar. Muskarinik reseptörler üzerinden gösterilen etkinin yanında oksibutinin ve propiverin ek olarak kalsiyum kanal blokajı yaparak da etki göstermektedir.

Oksibutinin

Oksibutinin, ilk olarak intestinal hipermobilité hastalarının tedavisi için geliştirilmiş bir moleküldür. Muskarinik reseptörlerin M3 alt tipi reseptörleri üzerinden etki gösterir. AAM tedavisinde kullanıma giren ilk ilaç gruplarından. Tersiyer amin yapısında olması sebebiyle kan-beyin bariyerini geçer. Parotis bezindeki muskarinik reseptörlere mesanedekilerden daha fazla afinitesi vardır (6). Bu nedenle hızlı salınımlı formunda yüksek oranda yan etki oluşur. Oksibutinin inkontinans şikayetlerinde düzelme, idrar sıklığında da azalmaya neden olmaktadır. Buna rağmen yüksek oranda yan etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında; ağız kuruluğu, baş ağrısı, kabızlık gibi yan etkilere bulunmaktadır. AAM'li yaşlı hastalarda yapılan çalışmalarda 4 hafta süre ile oksibutinin IR uygulaması ile başlangıç kalp hızı, PR aralığı ya da QT parametrelerinde değişiklik gözlenmiştir (7, 8). Özellikle ek hastalıkları olan yaşlı popülasyonda oksibutinin kullanılacaksa, dozun düşük tutulması önerilir.

Tolterodin

Antikolinergik ajanlar arasında ilk selektif moleküldür M1-M5 reseptör alt tiplerine benzer oranda ve kompetitif olarak bağlanır (9). Selektif olmasından dolayı sebep olduğu yan etki profili nedeniyle tedaviyi bırakma oranı hızlı salınımlı oksibutinininden daha azdır (10, 11). Yavaş salınımlı tabletlerin günde tek doz kullanılması sayesinde yan etkileri azalmıştır.

Trospiyum

Biyokimyasal olarak nonselektif kuarterner amin yapısındadır. Kan-beyin bariyerini çok az geçer. Serebrovasküler hastalık öyküsü olan ve kognitif fonksiyon bozukluğu olan nörolojik hastalarda daha iyi tolere edilir (12, 13). AAM semptomlarını azaltmada plaseboya göre anlamlı düzeyde üstünken, sebep olduğu yan etkiler plaseboyla benzerdir.

Darifenasin

Muskarinik M3 reseptör alt tipi için seçicidir. Yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen geliştirilen kontrollü salınımlı formları günde tek doz kullanılabilir. İlaça bağlı en sık görülen yan etkiler, hafif derecede ağız kuruluğu ve kabızlıktır (14). Ayrıca darifenasinin merkezi sinir sisteminde sebep olduğu yan etkilerin nispeten daha az olması kan-beyin bariyeri etkilenmiş yaşlı hasta popülasyonunda fayda sağlar.

Solifenasin

M1 ve M3 alt tip muskarinik reseptörlerin kompetitif ve selektif antagonistidir. Tolterodin, darifenasin ve oksibutinine göre, detrusör kasındaki muskarinik reseptörlere parotis bezinden daha fazla afinite gösterdiği öne sürülmektedir (15). Günlük 5 mg ve 10 mg solifenasin kullanımı plasebo ile karşılaştırıldığında sıkışma epizodlarında ve sıkışma tipi idrar kaçırma da anlamlı iyileşme görülmüştür (16).

Fesoterodin

Fesoterodin, kompetitif nonselektif bir moleküldür. Oral alımından hemen sonra karaciğerde aktif metaboliti olan 5-hidroksimetiltolterodine (5-HMT) dönüşür (17). Yapılan deneysel çalışmalarda fesoterodin'in iyi absorbe edildiği ve hızla hidrolize olduğu bildirilmiştir (18).

Propiverin

Antimuskarinik bir molekül olmasının yanında kalsiyum kanal blokajı da yapmaktadır. Karaciğerde metabolize olur. Detrusor kasına selektif olmadığından ilaca bağlı antikolinergik yan etki görülme olasılığı yüksektir. Propiverin, oksibutinine ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada yan etkilerin oksibutininden daha az, plasebodan daha fazla olduğunu bildirilmiştir (19).

AAM semptomlarının iyileşme veya tamamen kür sağlanma durumu, standart tanımların olmaması nedeniyle değerlendirilmesi zor bir durumdur. Antikolinergik molekülleri plasebo veya diğer antikolinergiklerle karşılaştıran 128 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analiz, imidafenasin hariç tüm antikolinergiklerin, her iki cinsiyette de AAM semptomları için önemli iyileşme veya iyileşme oranları gösterdiğini ortaya koymuştur (20). AAM semptomlarının tedavisi için kullanılan her antikolinergik ajanın plaseboya üstün olduğu belirtilmesine rağmen birbirleriyle karşılaştırıldıklarında tedavi etkisi açısından antikolinergiklerin birbirlerine üstünlüğü bulunmamaktadır (21-23). Kullanıma giren antikolinergik ilaçlar uzatılmış salınımlı (SR), kısa salınımlı (IR), uzun salınımlı (ER) oral formları yanı sıra oksibutininin transdermal formları da mevcuttur. Yapılan bir meta-analiz IR formların kısa etki süreleri nedeniyle ER formlara göre daha fazla yan etki potansiyeli bulunduğunu ortaya koymuştur (24). Antikolinergik ilaçlarla birlikte ağız kuruluğu en sık görülen yan etkidir, ancak kabızlık, bulanık görme, dispepsi, idrar retansiyonu, yorgunluk ve bilişsel işlev bozukluğu da yan etki olarak ortaya çıkabilir (23).

Literatürde yer alan primer çalışmaların tamamının endüstri sponsorluğunda olması dikkate değerdir. Genel olarak, bu çalışmalar düzenleyici kurumlardan

onay almak için tasarlanmıştır. Kısa tedavi süreleri (oniki hafta) ve genellikle AAM semptomlarındaki bir değişikliğin sonucu öncelikle vurgulanmış, hastalığın bütün olarak semptomlarının iyileşmesi veya tedavisi ikinci planda irdelenmiştir. Bu nedenle, gerçek yaşam pratiğinde bu çalışmaların klinik faydası tartışmalıdır (4).

Hiçbir antikolinergik ajan QoL'yi diğerinden daha fazla iyileştirmemektedir. Ağız kuruluğu en yaygın gözlenen yan etkidir. Kısa ve uzun etkili ilaçların uzatılmış salımlı formülasyonları, IR preparatlarından daha düşük ağız kuruluğu oranlarına neden olmaktadır. Kısa salınım Oksibutinin, tolterodin ve trospiumun gösterdiğinden daha yüksek ağız kuruluğu oranları gösteririrken, günlük 15 mg darifenasinden daha düşük ağız kuruluğu oranlarına sahiptir. Hasta ağız kuruluğundan muzdarip ise ve bu durum ilacı tolere edemeyecek boyutlara ulaşırsa transdermal oksibutininin, oksibutinin IR ve tolterodin ER'den daha düşük ağız kuruluğu oranına sahip olması nedeniyle tedaviye bu preparat ile devam edilmesi düşünülebilir, ancak transdermal oksibutininin de cilt yan etkilerine sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Olası dermatolojik yan etkiler nedeniyle genel olarak daha yüksek bir ilaç bırakma oranı vardır. Ağız kuruluğu oluşumundaki mekanizma farklılıklardan bağımsız olarak, benzer ilaca devamsızlık oranları gözlemlenmiştir (4). İstenmeyen yan etkilerden kaçınmak ve ilaç tedavisine devamlılığın sağlanması adına uzun salımlı formlar ile tedavi tercih edilmelidir. Yan etkilerin tolere edilemediği durumlarda farklı molekülle veya farklı dozlarda tedavi planına yönelmek olası yan etkilerden kaçınmak veya azaltmak adına uygulanabilir.

Tablo 1. Antikolinergik İlaçlar

Etken Madde	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Şekli
Kısa Etkili İlaçlar		
Oksibutinin	5 mg	2-4 x 1 gün
Tolterodin	1-2 mg	2 x 1 gün
Trospiyum	30 mg	45-60 mg/gün
Propiverin	15 mg	2 x 1 gün
Uzun Etkili İlaçlar		
Darifenasin	7,5 – 15 mg	1 x 1 gün
Fesoterodin	4 – 8 mg	1 x 1 gün
Solifenasin	5 – 10 mg	1 x 1 gün
Tolterodin SR	4 mg	1 x 1 gün
Propiverin SR	30 mg	1 x 1 gün

Antikolinergik ajanlarla tedavi planlanırken hastanın mevcut tıbbi durumu, hastalıkları ve kullandığı ilaçlar göz önüne alınmalı, gerekirse ilgili diğer branşlarla multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Dar açılı glokom, idrar retansiyonu ve gecikmiş gastrik boşaltım öyküsü olan hastalar bu anlamda dikkatle değerlendirilmelidir. Yine trisiklik antidepresan, Parkinson veya Alzheimer ilaçları kullanan yaşlı hastalar olası yan etkiler açısından dikkatle değerlendirilmeli ve antikolinergik tedavi bu bilgiler ışığında planlanmalıdır.

Kognitif fonksiyonların etkilendiği doğal bir süreç olan yaşlılık döneminde AAM tedavisi planlanırken öncelik farmakolojik tedavi dışında bir tedavi yöntemi olmalıdır. İlaç tedavisi planlanıyorsa düşük doz ile tedavi başlanarak olası yan etkiler gözlenmeli ve hastanın ilacı tolere edebilme durumuna bağlı olarak doz titrasyonu veya molekül değişimi yapılmalıdır.

Hastaların tedaviye düşük uyum göstermesi veya tedaviyi bırakmasındaki faktörler arasında %41,3 oranda düşük etkinlik, %22,4 yan etki gözlenmesi ve %18,7 ile yüksek maliyet yer almaktadır (25). Diğer faktörler ise hemen salınımlı ilaçlar, düşük yaş grubu hastalar, gerçekçi olmayan tedavi beklentisi, cinsiyet dağılımı, etnik köken olarak sıralanmaktadır.

Bu bilgiler ışığında özetlemek gerekirse; herhangi bir antikolinergik ajanın AAM tedavisinde bir diğerine karşı açık bir üstünlüğü yoktur. AAM tedavisinde antikolinergik tedavinin konservatif tedaviye üstün olduğunu gösteren tutarlı kanıt bulunmamaktadır. Hatta davranışsal terapilerin hasta memnuniyet seviyesi ilaç tedavilerinden yüksektir. Birçok hasta antikolinergik tedavinin ilk üç ayında tedaviyi kendiliğinden bırakmaktadır. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) ve Amerikan Üroloji Derneği (AUA) kılavuzunda, antikolinergik tedavi, konservatif tedavinin başarısız olduğu AAM tanılı kadınlara güçlü seviyede önerilmektedir. Tedavi başlanacaksa uzatılmış salınımlı formda preparat seçilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir. Bir antikolinergik tedavinin etkisiz olduğu kanıtlanırsa, alternatif bir antikolinergik ilaç başlanabilir veya mirabegron (tek başına veya bir antikolinergik ile kombinasyon halinde) kullanımı önerilerek doz artırmayı düşünülebilir. AAM için antikolinergik tedavi alan hastaların (etkililik ve yan etkiler açısından) erken kontrole çağırılması ve değerlendirilmesi gerekmektedir (4, 26).

Beta-3 Agonist İlaçlar

Beta-3 adrenoseptörleri, detrusor düz kas hücrelerinde bulunan baskın beta reseptörleridir ve bunların uyarılmasının detrusor gevşemesini indüklediği düşünülmektedir. Mirabegron, klinik olarak mevcut ilk beta-3 agonisti iken; Vibegron, bazı ülkelerde ticari olarak temin edilebilen başka bir beta-3 agonistidir. Beta-3

agonist ilaçlar etki olarak antikolinergik ilaçlar ile benzer etki profilinde olmalarına rağmen, antikolinergik ilaçlarla gözlenen başta ağız kuruluğu olmak üzere bazı yan etkiler açısından daha güvenilir bir profile sahiptirler. Adrenerjik etkiye sahip olmaları nedeniyle ortaya çıkan yan etkiler genellikle hafif olup klinik olarak anlamlı değildirler. AAM tedavisinde nispeten yeni bir ilaç grubu olmaları nedeniyle uzun dönem etki ve yan etki profili henüz tam olarak aydınlanmamıştır. Buna rağmen, antikolinergik tedavide yeterli etki sağlanamamış, farklı bir molekül tedaviye eklense de beklenen yanıt alınamamış, ikili antikolinergik tedavi ve doz ayarlaması da yetersiz kalmış ise beta-3 agonist tedavisine ister tek başına ister antikolinergik bir ajanla kombinasyon halinde geçilebilir.

Yapılan çalışmalarda beta-3 agonist tedavi AAM semptomlarının iyileştirilmesi üzerinde anlamlıyken hastalığın tam tedavi için anlamlı bulunmamıştır. Hastaların daha önce antikolinergik ajanlar ile tedavi edilip edilmediklerine bakılmaksızın, üriner inkontinans epizodlarının sıklığında ve işeme sıklığında benzer gözlenmiştir. Mirabegron gruplarındaki en yaygın yan etkiler hipertansiyon (%7,3), nazofarenjit (%3,4) ve İYE (%3) olup, genel yan etki oranı plaseboya benzer saptanmıştır (27-29).

Vibegron ile plaseboyu karşılaştıran çalışmalarda, vibegron grubunda; sıkışma ve urge üriner inkontinans epizodlarında ve ortalama işeme hacminde anlamlı iyileşme saptanmıştır (30). Vibegron ile antikolinergik monoterapiyi (imidasin ve tolterodin) karşılaştıran başka bir çalışmada ortalama işeme sayısı, aciliyet ve urge üriner inkontinans epizodlarındaki iyileşmeler açısından benzer etkinlik gösterdiği ve vibegron grubunda daha az ağız kuruluğu gözleendiği raporlanmıştır (31).

Özetlemek gerekirse; Mirabegron ve Vibegron, AAM semptomlarının iyileştirmesinde plasebodan daha üstünken antikolinergikler kadar etkilidir. Mirabegron ve Vibegron ile yan etki oranları plaseboya benzerdir. Solifenasin 5 mg ile tedavide yetersiz kalınan hastalar, solifenasin dozunun artırılmasından ziyade mirabegronun eklenmesinden daha fazla fayda görebilir. Güncel kılavuzlar, konservatif tedavide başarısız olan AAM tanılı kadınlara antikolinergiklere alternatif olarak beta-3 agonist tedavisi başlanmasını önermektedir (4, 26).

KAYNAKLAR

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20. doi: 10.1002/nau.20798.
2. 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; discussion 1314-1305. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019.

3. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int.* 2009;104(3):352-360. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x.
4. Harding C, Lapitan MC, Arlandis Guzman S, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms. 2022.
5. Tsiapakidou S, Apostolidis A, Pantazis K, Grimbizis GF, Mikos T. The use of urinary biomarkers in the diagnosis of overactive bladder in female patients. A systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2021;32(12):3143-3155. doi: 10.1007/s00192-021-04945-1.
6. Andersson KE, Chapple CR. Oxybutynin and the overactive bladder. *World J Urol.* 2001;19(5):319-323. doi: 10.1007/pl00007103.
7. Abrams P, Andersson KE. Muscarinic receptor antagonists for overactive bladder. *BJU Int.* 2007;100(5):987-1006. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07205.x.
8. Hussain RM, Hartigan-Go K, Thomas SH, Ford GA. Effect of oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(1):73-75. doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00161.x.
9. Appell RA, Abrams P, Drutz HP, Van Kerrebroeck PE, Millard R, Wein A. Treatment of overactive bladder: long-term tolerability and efficacy of tolterodine. *World J Urol.* 2001;19(2):141-147. doi: 10.1007/pl00007094.
10. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol.* 2001;165(5):1452-1456.
11. Van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A, Tolterodine Study G. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology.* 2001;57(3):414-421. doi: 10.1016/s0090-4295(00)01113-4.
12. Frohlich G, Bulitta M, Strosser W. Trospium chloride in patients with detrusor overactivity: meta-analysis of placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center clinical trials on the efficacy and safety of 20 mg trospium chloride twice daily. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40(7):295-303.
13. Halaska M, Ralph G, Wiedemann A, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol.* 2003;20(6):392-399. doi: 10.1007/s00345-003-0321-8.
14. Chughtai B, Levin R, De E. Choice of antimuscarinic agents for overactive bladder in the older patient: focus on darifenacin. *Clin Interv Aging.* 2008;3(3):503-509. doi: 10.2147/cia.s3414.
15. Simpson D, Wagstaff AJ. Solifenacin in overactive bladder syndrome. *Drugs Aging.* 2005;22(12):1061-1069. doi: 10.2165/00002512-200522120-00005.
16. Cardozo L, Hessdorfer E, Milani R, et al. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int.* 2008;102(9):1120-1127. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07939.x.
17. Malhotra B, Gandelman K, Sachse R, Wood N, Michel MC. The design and development of fesoterodine as a prodrug of 5-hydroxymethyl tolterodine (5-HMT), the active metabolite of tolterodine. *Curr Med Chem.* 2009;16(33):4481-4489. doi: 10.2174/092986709789712835.
18. Cole P. Fesoterodine, an advanced antimuscarinic for the treatment of overactive bladder: A safety update. *Drugs of the Future.* 2004;29(7):715-720. doi: DOI 10.1358/dof.2004.029.07.854168. *Drugs of the Future.*
19. Madersbacher H, Halaska M, Voigt R, Alloussi S, Hofner K. A placebo-controlled, multicentre study comparing the tolerability and efficacy of propiverine and oxybutynin in patients with urgency and urge incontinence. *BJU Int.* 1999;84(6):646-651. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00251.x.
20. Herbison P, McKenzie JE. Which anticholinergic is best for people with overactive bladders? A network meta-analysis. *Neurol Urodyn.* 2019;38(2):525-534. doi: 10.1002/nau.23893.
21. Chapple C, Schneider T, Haab F, et al. Superiority of fesoterodine 8 mg vs 4 mg in reducing

- urgency urinary incontinence episodes in patients with overactive bladder: results of the randomised, double-blind, placebo-controlled EIGHT trial. *BJU Int.* 2014;114(3):418-426. doi: 10.1111/bju.12678.
22. Kaplan SA, Cardozo L, Herschorn S, et al. Efficacy and safety of fesoterodine 8 mg in subjects with overactive bladder after a suboptimal response to tolterodine ER. *Int J Clin Pract.* 2014;68(9):1065-1073. doi: 10.1111/ijcp.12464.
 23. Shamlıyan T, Wyman J, Kane RL. Nonsurgical Treatments for Urinary Incontinence in Adult Women: Diagnosis and Comparative Effectiveness. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2012.
 24. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol.* 2012;62(6):1040-1060. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.060.
 25. Sears CL, Lewis C, Noel K, Albright TS, Fischer JR. Overactive bladder medication adherence when medication is free to patients. *J Urol.* 2010;183(3):1077-1081. doi: 10.1016/j.juro.2009.11.026.
 26. Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline. *J Urol.* 2012;188(6 Suppl):2455-2463. doi: 10.1016/j.juro.2012.09.079.
 27. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.
 28. 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(2):131-151. doi: 10.1080/17512433.2017.1275570.
 29. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2014;113(6):951-960. doi: 10.1111/bju.12649.
 30. Shi H, Chen H, Zhang Y, Cui Y. The efficacy and safety of Vibegron in treating overactive bladder: A systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(5):1255-1263. doi: 10.1002/nau.24387.
 31. Su S, Liang L, Lin J, Liu L, Chen Z, Gao Y. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of vibegron vs antimuscarinic monotherapy for overactive bladder. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(5):e23171. doi: 10.1097/MD.00000000000023171.