

# Aşırı Aktif Mesane Sendromu Güncel Tedavisinde Yeni Bir Ajan: Mirabegron

Ömer BAYRAK<sup>1</sup>, Mustafa Levent ERTON<sup>2</sup>, Rahmi ONUR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD.

<sup>2</sup> Üroloji Uzmanı, Astellas İlaç Türkiye Medikal Müdürü

<sup>3</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

## Özet

Aşırı aktif mesane sendromu (AAM); Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society, ICS) tarafından, çoğunlukla gündüz idrara sık çıkma ve gece idrar yapmak için uyanmayla seyreden, idrar kaçırma eşlik etsin veya etmesin, idrara ani sıkışma hissi olarak tanımlanmıştır. AAM farmakoterapisinde kullanılan ideal ilacın; mesanenin istenmeyen kasılmalarını önlemesi, detrusor kasının amplitüdünü azaltması, mesane kapasitesini artırması, ilk idrar hissini geciktirmesi ve bu etkileri yanısıra normal işemeyi de engellememesi gerekmektedir. AAM farmakoterapisinde mirabegron veya antimuskarinik ajanlar önerilmektedir. Mirabegron,  $\beta_3$  adrenoseptörlerin güçlü ve selektif agonizması yoluyla detrusor kasında relaksasyon sağlar ve idrar depolamayı artırır. Mirabegron, etkin, güvenilir ve iyi tolere edilen yeni jenerasyon bir ilaçtır. AAM tedavisinde antimuskarinik kullanımıyla görülen ve tedaviyi yarıda kesmeyle-bırakmayla sonuçlanan ağız kuruluğu ve kabızlık yan etkileri mirabegron kullanımında genellikle görülmez. Antikolinergik kognitif yük AAM tedavisinde etkinlik ve tolerabilite arasındaki dengeyi bozan önemli bir unsurdur. Mirabegron, antimuskarinik bir ajan olmadığından ve çok farklı bir etki mekanizması olduğu için antikolinergik yük oluşturmamaktadır. Özellikle, çoklu ilaç kullanımına bağlı antikolinergik yükü fazla olan yaşlı hastalarda öncelikli mirabegron başlanmalıdır Mirabegron ile tedaviye devam oranları antimuskariniklere kıyasla çok daha yüksektir. Ayrıca hem yeni başvuran, hem de daha önce antimuskarinik tedavisi alan hastalarda benzer şekilde etkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mirabegron, antimuskarinik, etkinlik, yan etki

## ABSTRACT

Overactive bladder syndrome (OAB) has been described by the International Continence Society (ICS) as a feeling of urgency, often accompanied by frequent urination during daytime, and waking up at night with or without incontinence. The ideal drug used in OAB pharmacotherapy should alleviate the symptoms of OAB, prevent undesirable contractions of the bladder,

reduce the amplitude of the detrusor muscle, increase bladder capacity, delay the initial urinary sensation and prevent these effects as well as normal voiding. Mirabegron or antimuscarinic agents are recommended for OAB pharmacotherapy. Mirabegron promotes relaxation of the detrusor muscle, and increases urine storage through selective agonism of  $\beta_3$  adrenoceptors. Mirabegron is an effective, reliable and well tolerated new generation drug. The side effects of dry

mouth that occur with antimuscarinic use in the treatment of OAB, often resulting in discontinuation of treatment, are not as commonly seen in mirabegron use. Anticholinergic burden may be a relevant consideration for some OAB patients. Antimuscarinics can substantially contribute towards a patients overall anticholinergic burden, however this is not the same for mirabegron, a selective beta 3 adrenoceptor agonist. Treatment persistence rates with mirabegron are observed to be significantly higher than antimuscarinics in several studies studies. It is also similarly effective in both newly admitted patients, and those previously receiving antimuscarinic therapy.

**Key words:** mirabegron, antimuscarinic, efficacy, side effect.

## GİRİŞ

Aşırı aktif mesane sendromu (AAM); Uluslararası Kontinans Derneği (International Continence Society, ICS) tarafından, çoğunlukla gündüz idrara sık çıkma ve gece idrar yapmak için uyanmayla seyreden idrara ani sıkışma hissi olarak tanımlanmıştır. Beraberinde idrara aniden sıkışıp tualete yetişmeden idrar kaçırma da eşlik edebilmektedir (1). AAM semptomları oldukça rahatsız edici olup zaman zaman hastaların hayat kalitesini ciddi olarak bozabilmektedir. Dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişi sık idrara gitme, aniden idrara sıkışma ve kimi zaman buna eşlik eden idrar kaçırma dan muzdariptir. AAM görülme sıklığı %17'ye varan oranlarda bildirilmekte olup erkeklerde %7-27, kadınlarda %9-43 oranlarında rapor edilmektedir. Ani idrara sıkışma ve sıkışma tipi idrar kaçırma (STİK) kadınlarda daha sıktır. AAM prevelansı yaşla beraber artış göstermekte olup, 75 yaş üstü popülasyonun %30-40'ını etkilediği bildirilmiştir (2, 3).

İdrar kaçırma ile gelen hastalarda dikkatli bir şekilde anamnez alınıp, sıkışma tipi, stres tipi ve karma tip idrar kaçırmanın ayırımı yapılmalıdır. Hastalara işeme günlüğü verilip, beraberinde semptom skorlaması ve hayat kalitesini değerlendiren sorgulama formları doldurtulmalıdır. Tam idrar tahlili ve idrar akım hızı ölçümü başlangıç aşamasında yapılması gereken tetkiklerdir. Konservatif tedavilere ve farmakoterapiye yanıt alamamış hastalarda ise ürodinami istenebilir (4).

Aşırı aktif mesane başlangıç tedavisi; yaşam tarzı değişiklikleri (sıvı yönetimi, kilo kaybı, çay-kahve tüketiminin azaltılması), mesane eğitimi (aciliyeti baskılama teknikleri) ve pelvik taban kas egzersizleri gibi invaziv

olmayan yaklaşımlardan oluşur. İkinci basamak tedavide ise; farmakoterapi yer almakta olup, mirabegron veya antimuskarinik ajanlar önerilmektedir. STİK tedavisinde mirabegron, antimuskarinikler kadar etkindir (5). AAM farmakoterapisinde kullanılan ideal ilacın; mesanenin istenmeyen kasılmalarını önlemesi, detrusor kasının amplitüdünü azaltması, mesane kapasitesini artırması, ilk idrar hissini geciktirmesi ve bu etkileri yanısıra normal işemeyi de engellememesi gerekmektedir. Bu sayede idrara ani sıkışma hissi, sık idrara gitme, noktüri ve kaçırmanın tedavisi ya da semptomların azaltması mümkün olabilir (6). Üçüncü basamak tedavide ise minimal invaziv cerrahi tedaviler yer almaktadır. Bunlar; intravezikal botulinum toksin enjeksiyonu ve sakral nöromodülasyon tedavileridir. Bu iki yöntem yanıt alınamayan yani tedaviye dirençli olgularda ise son aşamada invaziv bir cerrahi işlem olan ogmentasyon sistoplasti nadiren uygulanabilmektedir (5, 7).

## AŞIRI AKTİF MESANE FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

### Mirabegron: Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri

Vücutta beta-adrenoseptörler adipoz doku, kalp, vasküler sistem ve mesanede yer almaktadır. AAM patofizyolojisini değerlendiren çalışmalarda, üç beta-adrenoseptör subtipi ( $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ ) de detrusor kasında ve ürotelyumda gösterilmiştir.  $\beta 3$  subtipi ilk kez 1989'da tanımlanmış olup, mesane içinde predominant adrenoseptör olduğu bildirilmiştir. Mesane içindeki beta-adrenoseptörlerin %97' sini  $\beta 3$  subtipi oluşturmaktadır (8, 9). Moleküler düzeyde  $\beta 3$  adrenoseptörlerin norepinefrinle stimülasyonu, kalsiyumla aktive potasyum kanallarının açılması ve adenilaz siklaz aktivasyonu meydana gelmekte, intraselüler düzeyde siklik adenosin monofosfat (cAMP) formasyonu artmaktadır (10, 11). cAMP seviyesindeki artış detrusor kas relaksasyonunu sağlamakta; bu sayede mesane kompliansında artış, idrara çıkma sıklığında azalma, STİK'da azalma ve mesane kapasitesinde artış sağlanmaktadır.

Mirabegron,  $\beta 3$  adrenoseptörlerin güçlü ve selektif agonizması yoluyla idrar depolamayı artırır. Mirabegronun  $\beta 3$  reseptörlerine olan affinitesi  $\beta 1$  reseptörlere oranla 155 kat,  $\beta 2$  reseptörlere oranla 35 kat daha fazladır (12). Mirabegronun detrusor kontraksiyonu ve mesane boşaltma üzerinde hiçbir etkisi yoktur, bu yüzden antimuskarinik ajanlarla karşılaştırıldığında akut üriner retansiyon riskini azaltmaktadır. Bu durum mira-

**Tablo 1.** Antimuskarinik ilaçlara ait yan etkiler (46,47)

Fesoterodin	Darifenasin	Oksibutinin (IR/ER)	Transdermal Oksibutinin	Propiverin	Solifenasin	Tolterodin	Trospium
18.7-34.6	13.1-34.4	59.1-96.9/ 9-32.2	6.9	19.6-52	7.7-35.0	7.3-22.0	3.3-41.0
4.2-6.0	9.8-21.3	6-38.5/0-6.4	1.3	12-24.0	13.0	0.3-7.8	6.1-7.5
NR	0	0-15/0.2-28.0	0-1.5	14-33.0	0.8-5.6	0.3-5.0	0.6
2.7-4.3	1.0-3.5	4-21/0.3-5.6	1.5	2-7.0	NR	0-6.0	0.7-24.0

IR: immediate release

ER: extended release

begronun antimuskariniklere göre en önemli avantajlardan bir diğeridir (10, 11).

Mirabegron, AAM'de ilk onaylanmış beta-adrenoseptör agonistidir. Japonya, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Kanada ve ülkemizde yer alan lisanslı bir medikal tedavi ajanıdır. Başlangıç dozu ülkeden ülkeye değişmekle beraber, genel kanı günlük 50 mg tek doz kullanım şeklindedir. Ülkemizde de 50 mg günde tek dozluk formları yaklaşık 2 seneden beri mevcuttur. Mirabegron oral alımı takiben hızla aborbe olur,  $t_{max}$ 'ı 3-4 saattir, yarılanma ömrü 50 saat olup, 50 mg dozda biyoyararlanımı %35'tir. Plazmada; değişikliğe uğramayan kısmı olan glucuronik asit konjugatı ve inaktif metabolitleri ile sirküle olur. Kararlı düzeye tedavinin 7. gününde ulaşan mirabegron, maksimum tedavi etkinliğine tedavinin 4.-8. haftasının sonunda ulaşır (13) **(Tablo 2).**

Mirabegron yüksek derecede lipofiliktir ve karaciğerdeki sitokrom p450 sistemiyle metabolize olur.

**Tablo 2.** Mirabegronun temel farmakolojik özellikleri

<b>Jenerik isimleri</b>	Betmiga, Myrbetriq, Betamis
<b>Formül</b>	$C_{21}H_{24}N_4O_2S$
<b>Molekül ağırlığı</b>	396.5 gr/mol
<b>Doz</b>	50 mg/gün (Türkiye)
<b>Uygulama şekli</b>	Oral
<b>Biyoyararlanım</b>	%35 (250 mg doz)
<b>Yarılanma ömrü</b>	50 saat
<b>Metabolizma</b>	CYP3A4
<b>Eliminasyon</b>	%55 idrar, %34 feçes

CYP: Cytochrome P450

%55'i idrarla, %34'ü feçes ile atılır. Mirabegronun; oral kontraseptif, varfarin, metformin, digoksin ve solifenasin ile etkileşimi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir. Sitokrom p450 metabolik yolağı nedeniyle CYP6D6 substratları ile kullanılırken dar terapötik çerçeve nedeniyle dikkatli olunmalıdır (14).

### Antimuskarinik İlaçlar: Etki Mekanizması, Yan Etkileri ve Antikolinergik Yük

Mesane kontraksiyonları, asetil kolin ile uyarılmış post-ganglionik parasempatik sistem ile gerçekleşmektedir. Muskarinik reseptörlerin 5 alt tipi (M1, M2, M3, M4, M5) mevcut olup, M1, M2 ve M3 mesane içinde lokalizedir. İnsanlarda mesane muskarinik reseptörlerinin % 70'i M2, % 20'si M3 ve % 10'unun ise M1 olduğu gösterilmiştir. M2/M3 oranı yaklaşık 3-4/1 olsa da, mesane kasılmasında en önemli reseptör M3'tür. M2 reseptörlerin fonksiyonları net olarak bilinmemekle beraber, M3 reseptör fonksiyonlarını regüle ettiği düşünülmektedir. Muskarinik reseptörler farklı alt grupları ile insan vücudunda birçok fonksiyonun düzenlenmesinde görev almaktadır. M1 reseptörler; beyin, salgı bezleri ve sempatik ganglionlar, M2 reseptörler; kalp, mesane düz kası, sindirim sistemi, bronşlar ve arka beyin, M3 reseptörler; mesane düz kası, salgı bezleri, bronşlar, sindirim sistemi ve beyin, M4; ön beyin ve striatum, M5; substansia nigra ve gözde bulunmaktadır. Yaygın bulunan bu reseptörlerin inhibisyonu, antimuskarinik ilaçların mevcut yan etkilerinden sorumlu mekanizmayı açıklamaktadır (15-17).

Aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskarinik ajanlar uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Başlangıçta düşük dozlarda başlanıp, hastalığın seyrine göre dozları titre edilebilmektedir. Antimuskarinik ajanlar; sıkışma, idrar sıklığı ve nokturiyi azaltsa da, toleras-

**Tablo 3.** Mirabegron kullanımına ilişkin Avrupa Üroloji Derneği Kılavuz önerileri

	Kanıt düzeyi
STİK' da mirabegron, antimuskarinikler kadar etkindir	1a
Mirabegronun yan etkileri plaseboyla benzerdir	1a
Solifenansin 5 mg'dan fayda görmeyen hastalarda tedaviye mirabegron eklenmesi, solifenasin doz yükseltiminden daha etkilidir	1b
Yaşlı hastalarda antimuskarinik ilaçların kognitif etkileri kümülatiftir, maruz kalınan süreyle artar	2
Mirabegronun yaşlı hastalarda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir	1b
	<b>Güç oranı</b>
Mirabegron veya antimuskarinikler, konservatif tedavilerin başarısız olduğu STİK'sı olan hastalara önerilebilir	Güçlü
Kognitif disfonksiyonu veya riski olan hastalarda, uzun dönem antimuskarinik kullanımında dikkatli olunmalıdır	Güçlü

STİK: Sıkışma tipi idrar kaçırma

yonu güçleştiren yan etkileri kullanımına ait çekince-ler yaratabilmektedir. En sık görülen yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık, kuru göz ve görme bulanıklığıdır (**Tablo 1**). Hastaların yaklaşık %50'si antimuskarinik tedaviye başladıktan 3 ay sonra ilacı kullanmayı bırakmaktadır. Yine bir diğer çalışma da antimuskarinik ilaçları bırakma oranları; 1. yılda %74.8, 2. yılda % 77.6, 3. yılda % 87 olarak belirtilmektedir. Etkinlikten memnun olmama ve yan etkiler antimuskarinik ilaçları terketmede en önemli nedenler olarak dikkat çekmektedir (18, 19).

Antimuskarinik ilaçların özellikle yaşlı hastalarda kullanımı konusunda endişe yaratan yan etkilerden birisi de kognitif disfonksiyondur. 1980'den beri serum antikolinergik aktivite düzeyini ölçmek mümkündür. Antimuskarinik tedavi ve kısa dönem kognitif disfonksiyonu değerlendiren toplum tabanlı ilk çalışma 2003'te yayınlanmıştır. Bu epidemiyolojik çalışmada, ortalama yaşı 78.2 olan rastgele seçilmiş 201 hastanın serum antikolinergik aktivite düzeyi incelenmiştir. Bu çalışmada yüksek serum antikolinergik aktivite düzeyinin, mini-mental test sonuçlarında anlamlı olarak bozulmaya yol açabileceği belirtilmiştir (20).

Sadece AAM için kullanılan antimuskarinik ajanlar, antikolinergik aktiviteye yol açmamaktadır. Diğer birçok ilaçta da antikolinergik aktivite bulunabilmektedir. Yaşlı hastalarda, çoklu ilaç kullanımında, HT ve DM tablosu olan hastalarda kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artışı; artmış antikolinergik kognitif yükü neden olmaktadır. Daha önceki 10 yıllık dönemde hiçbir antikolinergik maruziyeti olmayanlarla kıyas-

landığında, antikolinergik maruziyeti olan hastalarda; demans gelişme ihtimali: %54, Alzheimer hastalığına yakalanma ihtimali: %63 olarak bildirilmiştir (21). Gray ve arkadaşlarının yapmış olduğu 10 yıllık populas-yon tabanlı, prospektif, kohort çalışmasında ise 3434 katılımcıya ait sonuçlar değerlendirilmiştir. Yazarlar antikolinergik kullanımı ve demans arasında 10 yıllık kümülatif doz bağımlı ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Uzun süreli ilaç kullanan yaşlı hastaların; %23.2'de demans geliştiği; bu hastaların %79.9'unun Alzheimer hastalığına sahip olduğu belirtilmektedir. Yakın zamanda ve geçmişte kullanım, risk açısından farklılık oluşturmamakta, tedaviye devam edilmese dahi demans riskinin devam ettiği saptanmıştır (22). Mirabegron bir antikolinergik olmadığından böyle bir risk içermemektedir

Bu risklerin daha detaylı ortaya konulması için şüphesiz uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak mevcut çalışmalara ait kanıtlar neticesinde, AAM için medikal tedavi başlanacak hastalarda, antimuskarinik ilaçlara ait bu riskler hastayla paylaşılmalıdır. Özellikle, çoklu ilaç kullanımına bağlı antikolinergik yükü fazla olan hastalara öncelikli mirabegron başlanmalıdır (10).

## MİRABEGRONUN ETKİNLİĞİ VE GÜVENİLİRLİĞİ

### AAM Tedavisinde Mirabegronun Etkinliği

Aşırı aktif mesane sendromu tedavisinde davranışsal tedavilerin başarısız olduğu ya da yetersiz kaldığı ol-

gulara farmakoterapiye geçilmekte, hastalara mirabegron veya antimuskarinik ajanlar önerilmektedir. Mevcut kılavuz bilgilerine göre iki farmakolojik ajan arasında öncelik sıralaması bulunmamaktadır. (5, 23). Bunun yanı sıra, antimuskarinik ajanların yetersiz kaldığı durumlarda ve özellikle de yan etkilerin fazla olduğu hasta grubunda mirabegron alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabilir. Son 30-35 yılda bu alanda antimuskariniklerden farklı bir ilaç grubu geliştirilememiş olup, mirabegron bu alanda geliştirilen ve lisans alabilen ilk ajan olmuştur (10).

Mirabegron,  $\beta 3$  reseptör agonisti özelliği ile mesane detrusor kasında relaksasyonu artıran bir ajandır. Bu özelliği ile mirabegron; AAM sendromu bulunan yetişkin hastalarda meydana gelebilen acil idrar sıklığına, idrar yapma sıklığında artışa ve/veya acil idrar tutamama durumlarına karşı semptomatik tedavi endikasyonu almıştır (13).

Aşırı aktif mesane sendromlu hastalarda mirabegron tedavisinin etkinliği ile ilgili uzun yıllara dayanan tecrübe ve birikim bulunmaktadır. Chapple ve ark., 314 hastayı inceledikleri bir çalışmada, 4 farklı grupta değerlendirdikleri hastalarda plasebo, mirabegron 50 mg, mirabegron 100 mg ve tolterodin kullanarak 4 haftalık bir periyotta işeme sıklığındaki azalmayı araştırmışlardır. Dört hafta sonunda her iki mirabegron dozunun da plaseboya oranla anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (24). Maman ve ark., 2014 yılında yaptıkları bir sistematik derlemede ise mirabegronu tüm antimuskarinik ajanlarla karşılaştırmışlardır. Bu derlemede, 50 mg mirabegronun 24 saatlik işeme sayısı ve idrar kaçırma atak sayısı açısından antimuskarinik ajanlarla benzer etkinlikte olduğu saptanmıştır (25).

SCORPIO çalışmasında, mirabegron öncelikle plasebo ile etkinlik açısından karşılaştırılmıştır. Daha sonra aynı çalışmada ikincil olarak tolterodin ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Mirabegron 50 mg, 24 saatlik sürede idrar kaçırma atak sayısı ve işeme sıklığını plaseboya oranla anlamlı şekilde düzeltmiştir. Plasebo ile 24 saatlik idrar kaçırma atak sayısı 1.17 azalırken, mirabegron kaçırma sayısını 1.57, tolterodin ise 1.27 azaltmıştır (26). Mirabegronun AAM tedavisinde doza bağımlı etkinliğini inceleyen DRAGON çalışmasında 928 hasta değerlendirilmiştir. 25, 50, 100, 150 ve 200 mg olarak farklı dozlarda mirabegron tedavisi ile elde edilen yanıtlar incelendiğinde işeme sıklığında anlamlı iyileşme 50, 150 ve 200 mg'lık mirabegron dozları ile elde edilmiştir. Yan etkiler ve ilacı bırakma oranları

tüm ilaç dozları ile karşılaştırıldığında plasebo ile benzer bulunmuştur. Antimuskariniklerde ise yan etki rastlanma sıklığı plasebodan daha yüksektir ve bu açıdan mirabegron antimuskariniklere oranla ağız kuruluğu, kabızlık ve bilişsel yönlerden daha güvenli bulunmuştur (27).

Mirabegron etkinliğine dair diğer iki çalışmadan birinde, Mirabegron 50 ve 100 mg dozları idrar kaçırma sıklığını 1.47 ve 1.63 azaltırken, plasebo ile kaçırma 1.13 düzeyinde azalmıştır (28). CAPRICORN çalışmasında ise; 4 haftalık periyotta mirabegron idrar kaçırma oranını plasebo ile karşılaştırıldığında %50 oranında azaltmıştır. Bu etkinin 12 hafta boyunca devam ettiği de gösterilmiştir (29).

### **Daha Önce Antimuskarinik Kullanılan Hastalarda Mirabegronun Etkinliği.**

Khullar ve ark., SCORPIO çalışmasında farklı bir analizle daha önce antimuskarinik kullanan ve fayda görmeyen hastalar ile daha önce antimuskarinik kullanmamış hastalarda mirabegronun etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu analizde, daha önce antimuskarinik tedavi almanın iyileşme açısından bir fark oluşturmadığı görülmüştür (26).

### **Mirabegron Tedavisinde Yan Etki Profili Ve Güvenilirlik**

Mirabegron 50 mg uzatılmış salınımlı formu, plasebo ile benzer yan etki profiline sahiptir. Antimuskarinik ajanlara ait sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, kabızlık ve kognitif disfonksiyonlar olup, bu yan etkiler mirabegronda çok daha azdır ve plasebo ile benzer oranlarda saptanmıştır. Nitti ve ark., plasebo, mirabegron ve tolterodin SR formlarını yan etki açısından karşılaştırdıkları çalışmada, ağız kuruluğu oranını plasebo, mirabegron 50mg ve tolterodin kullanan hastalarda sırası ile; %1.6, %0.9 ve %9.5 olarak bildirmişlerdir. Kabızlık için ise bu oranlar yine sırası ile; %1.4, %1.6 ve %2 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon ve kalp atım hızındaki değişimin ise her 3 ajanda benzer olduğu bildirilmiştir (30). 12 haftalık bir başka çalışmada, 65 ve 75 yaş üstü hastalarda mirabegronun kardiyovasküler güvenliği incelenmiş ve hasta grubunda kalp atım hızında anlamlı artış gözlenmemiştir. Mirabegrona bağlı kardiyovasküler yan etki tolterodinle benzer bulunmuştur (31).

Mirabegron kullanımına ait ciddi kardiyovasküler yan etki bildirilmemekte, bu ajan sadece şiddetli

kontrol edilemeyen hipertansiyonu (sistolik kan basıncı > 180mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg) olan hastalarda önerilmemektedir (13). Antimuskarinikler, kan beyin bariyerini geçtiklerinde uykuya meyil, yorgunluk, konfüzyon, deliryum ve bilişsel bozulma gibi santral sinir sistemi yan etkilerine yol açabilirler (32). Bir beta-3 agonisti olan mirabegronun en önemli avantajlarından biri de kognitif risk oluşturmaması ve duyarlı, yaşlı bireylerde antikolinergic yük oluşturmamasıdır. Wagg ve ark., yaşlı hastalarda aşırı aktif mesane için oral farmakoterapide antimuskariniklerin potansiyel alternatifinin mirabegron olduğunu bildirmişlerdir (33).

Mirabegron kullanımı ile tedaviye bağlı yan etkiler birçok faz III çalışmada incelenmiştir. Yamaguchi ve ark'nın 1139 hastayı inceledikleri faz 3, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında tedaviye bağlı yan etkiler plaseboda %24, mirabegronda %24.5, tolterodinde %34.5 olarak saptanmıştır. Ağız kuruluğu en fazla tolterodinde görülmüş olup (% 13.3), mirabegronda (%2.6) ve plaseboda (%2.9) benzer olarak görülmüştür. Benzer şekilde ARIES, CAPRICORN, TAURUS, SCORPIO çalışmalarının tümünde de mirabegronla tedaviye bağlı yan etki plasebo ile benzer olarak bildirilmiştir (26, 28, 29, 31 ). BU nedenle EAU kılavuzlarında da AAM farmakolojik tedavisinde mirabegron yan etki profili plasebo ile benzer olarak yer almaktadır. ARIES çalışmasında hipertansiyon açısından mirabegron ve plasebo arasında anlamlı fark bulunmamış ve bu oranlar sırası ile %7.1 ve %7.5 olarak bildirilmiştir (28). Tüm güvenlik araştırması yapılan çalışmalar incelendiğinde ise tedaviye bağlı hipertansiyon riski mirabegron ile % 8.7, placebo ile % 8.5 olarak bulunmuş ve istatistiksel fark saptanmamıştır (34).

Yan etki profili açısından değerlendirildiğinde mirabegron, antikolinergic ajanlarla gözlenen yan etkileri göstermez. Bu yönü ile antikolinergic yük barındıran hasta grubu, yaşlı hasta grubu ve antikolinergic ajanlara bağlı yan etki nedeni ile ilaç kullanamayan hastalarda alternatif bir ajandır. Staskin ve ark, 8 haftalık bir çalışmada AAM'li hastaların mirabegron ve tolterodine tercihleri ve bu ilaçlara bağlı yan etki profillerini incelemişlerdir. İlaça uyum ve tolerabilite indeksi mirabegron grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, ilaç tercihi açısından ise fark gösterilememiştir. Semptomlardaki düzelme de her iki grupta benzer bulunmuştur (35).

### **Mirabegron ve Antimuskarinikler Kombinasyon Tedavisinin Etkinliği**

Aşırı aktif mesane (AAM) oral farmakoterapisinde antimuskarinik ajanlar uzun süredir kullanılmaktadır. Plaseboya oranla anlamlı iyileşme sağlamalarına rağmen bu ajanlarla zaman zaman istenilen yanıt alınamamakta ve uzun süreli tedaviye uyum oranları çoğunlukla düşük olmaktadır. Tedavide klinik yanıtı artırmak için son dönemlerde kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Kılavuzlarda iki antimuskarinik ajanın kombinasyonu önerilmediği için, güçlü öneri derecesi olan ve farklı etki mekanizmalarına sahip bir antimuskarinik ile mirabegron kombinasyonu önerilmektedir (5). Şüphesiz iki farklı antimuskarinik ajanın kombine edilmesi antikolinergic yükü önemli ölçüde arttıracaktır.

Kombinasyon tedavilerinin detaylı incelendiği ilk çalışma SYMPHONY çalışmasıdır. Bu çalışmada; solifenasin ile mirabegron kombinasyonu farklı dozlarda uygulanmış ve ortalama işenen hacim, idrar sıklığı ve sıkışma atakları sayısı kombinasyon grubunda, solifenasin tek başına kullananlara oranla anlamlı olarak iyileşme göstermiştir (36). BESIDE çalışmasında 2174 hastada; solifenasin 5 mg, solifenasin 10 mg ve solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg kombinasyon tedavileri uygulanmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta, tek başına solifenasin 5 mg alan hastalara oranla ortalama inkontinans atakları ve işeme sıklığında anlamlı azalma izlenmiştir. Bu çalışmada, solifenasin 5, solifenasin 5 mg + mirabegron 50 mg kombinasyonu ve solifenasin 10 mg ile herhangi bir tedaviye bağlı yan etki oranları sırası ile %33, %36 ve %39 olarak bulunmuştur. Ağız kuruluğu ise solifenasin 10 mg alan hastalarda diğer iki gruba oranla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (37). 6991 hasta serilik SYNERGY I ve 2084 hastanın değerlendirildiği SYNERGY II çalışmalarında da; kombinasyon tedavisinin tek başına solifenasin 5 mg'a olan üstünlüğü kısa ve uzun dönemde gösterilmiştir (38, 39). Bu önemli faz III çalışmalardan elde edilen veriler sonrasında da; FDA, 2018 Mayıs ayında mirabegron + solifenasin kombinasyonuna onay vermiştir (40).

EAU kılavuzunda da; AAM tedavisinde "Solifenasin 5 mg ile yeterli fayda elde edilemeyen hastalarda doz artışı yerine tedaviye mirabegron eklenmesi ile daha fazla iyileşme sağlayacakları" bildirilmiş ve kombinasyon tedavisinin kanıt düzeyi "1b" olarak belirtilmiştir (5). FDA'nın onayıyla da artık tüm dünyada solifenasin + mirabegron kombinasyonunun daha yaygın kullanılabileceği öngörülebilmektedir (40).

## Mirabegron ve Alfa-bloker Kombinasyon Tedavisinin Etkinliği

Aşırı aktif mesane, kadınlarda daha sık görülmekle birlikte erkek hasta grubunu da etkileyen bir sendromdur. EPIC çalışmasında, Avrupa ve Kanada merkezli hasta grupları incelendiğinde AAM prevalansı erkeklerde %10.8, kadınlarda ise %12.8 oranında bulunmuştur (3). NOBLE çalışmasında ise ABD’de erkek ve kadınlarda AAM prevalansı sırası ile %16 ve %16.9 olarak belirtilmiştir (41). Erkeklerde alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) çoğunlukla depolama ve boşaltma tipinde olduğu ve bunlardan en sık depolama tipi şikayetler nedeni ile hastaların tedavi aradıkları bildirilmiştir. Erkeklerde AÜSS tedavisinde ilk basamak tedavide alfa bloker ajanlar ilk sırada kullanılır (42). Ancak, alfa bloker tedaviden tam yanıt alınmayan hastalarda ya da depolama şikayetleri düzelmeyen hastalarda tedaviye antimuskarinik ya da beta-3 agonist eklenebilir. Lee ve ark., 144 erkek hastayı inceledikleri çalışmada, alfa bloker tedaviye yeterli yanıt vermeyen hasta sayısını %73 olarak saptamışlardır. Bu hasta grubunda tedaviye antimuskarinik eklendiğinde semptomlarda düzelme bildirmişlerdir (43).

Erkek hastalarda BPH’ya bağlı oluşan AAM semptomlarının tedavisinde tek başına alfa bloker bir ajan olan tamsulosin ile tamsulosin + mirabegron kombinasyonu randomize kontrollü bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Ichihara ve ark., 76 hastalık serilerinde tek başına tamsulosin uygulanan grupta AAM semptomlarındaki azalma (-0.87) iken, Tamsulosin + mirabegron kombinasyonu kullanılan hastalarda bu oran (-2.21) olarak bulunmuştur. AAM semptomlarında değişim, sıkışma atağı ve idrar sıklığında azalma ile hayat kalitesindeki değişim kombinasyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur (44). Nitti ve ark. da mirabegron kullanan BPH’lı hastalarda ürodinamik açıdan işeme fazında bir etkileşim saptamışlardır. Erkek hasta grubunda detrusor kontraktilesini etkilememesi nedeni ile BPH’lı hastalarda AAM semptomlarını iyileştirmede güvenle kullanılabilceği ve alfa blokerlerle kombine edilebileceği bildirilmiştir (45).

## SONUÇ

Mirabegron AAM tedavisinde kullanılan ilk lisanslı  $\beta 3$  reseptör agonistidir. Etkin, güvenilir ve iyi tolere edilen yeni jenerasyon bir ilaçtır. AAM tedavisinde antimus-

karinik kullanımıyla görülen ve tedaviyi yarıda kesmeyle bırakmayla sonuçlanan ağız kuruluğu ve kabızlık yan etkileri mirabegron kullanımında görülmez. Bütün çalışmalarda mirabegron kullanımıyla ağız kuruluğu oranları plasebo ile benzer olarak saptanmıştır. Antikolinergik kognitif yük AAM tedavisinde etkinlik ve tolerabilite arasındaki dengeyi bozan önemli bir unsurdur ve mirabegron antikolinergik yük oluşturmamaktadır. Mirabegron ile tedaviye devam oranları antimuskariniklere kıyasla çok daha yüksektir.

Mirabegronun etkinliği ve tolerabilitesi, benzer olarak tüm randomize kontrollü faz 3 çalışmalarda gösterilmiştir. Plaseboyla karşılaştırıldığında 24 saatlik işeme sıklığında ve STİK’da anlamlı azalma ve iyileşme sağladığı saptanmıştır. Aynı zamanda plaseboya kıyasla işenen idrar hacminde anlamlı artış ve sıkışmada belirginleşmekte ve 12. ayda devam etmektedir. Mirabegron hem yeni başvuran, hem de daha önce antimuskarinik tedavisi alan hastalarda benzer şekilde etkilidir.

AAM tedavisinde klinik yanıtı artırmak için son dönemlerde kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Kılavuzlarda iki antimuskarinik ajanın kombinasyonu önerilmediği için, öneri derecesi güçlü olan ve “solfenasin 5 mg ile yeterli fayda elde edilemeyen hastalarda doz artışı yerine tedaviye mirabegron eklenmesi ile daha fazla iyileşme sağlayacakları” bildirilmiştir. Erkeklerde AÜSS tedavisinde ilk basamak tedavide alfa bloker ajanlar ilk sırada kullanılır. Ancak, alfa bloker tedaviden tam yanıt alınmayan hastalarda ya da depolama şikayetleri düzelmeyen hastalarda tedaviye beta-3 agonisti eklenebilir. Mevcut kılavuzlarda erkek hasta grubunda detrusor kontraktilesini etkilememesi nedeni ile BPH’lı hastalarda AAM semptomlarını iyileştirmede güvenle kullanılabilceği ve alfa blokerlerle kombine edilebileceği belirtilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Abrams P, Artibani W, Cardozo L, Dmochowski R, van Kerrebroeck P, Sand P. Reviewing the ICS 2002 terminology report: the ongoing debate. *Neurourol Urodyn* 2009; 28: 287.
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760-6.
3. Irwin D, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn 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: 1306-14.

4. Bayrak Ö, Şen H, Yağcı F. Kadın inkontinansında tanı ve değerlendirme. In: Onur R, Bayrak O (ed): Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015; 145-152.
5. Burkhard FC, Bosch JLHR, Cruz F, Lemack GE, Nambiar AK, Thiruchelvam N, et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults. European Association of Urology 2020.
6. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 18; 1:CD005429.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta290/>.
8. Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of  $\beta 1$  and  $\beta$ -adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders. *J Urol.* 2003; 170: 649-53.
9. Yamaguchi O, Chapple CR.  $\beta 3$ -adrenoceptors in urinary bladder. *Neurourol Urodyn.* 2007; 26: 752-6.
10. Warren K, Burden H, Abrams P. *Ther Adv Drug Saf.* 2016; 7; 204-16.
11. Michel M, Ochodnický P, Homma Y, Igawa Y.  $\beta$ -adrenoceptor agonist effects in experimental models of bladder dysfunction. *Pharmacol Ther.* 2011; 131: 40-9.
12. European Medicines Agency. Assessment report: Betmiga. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012.
13. Betmiga 50mg prolonged-release tablets: Summary of Product Characteristics (25 September 2017).
14. Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomized control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a beta(3)-adrenoceptor agonist (mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int.* 2015; 115: 32-40.
15. Sellers DJ, Yamanishi T, Chapple CR, Couldwell C, Yasuda K, Chess-Williams R. M3 muscarinic receptors but not M2 mediate contraction of the porcine detrusor muscle in vitro. *J Auton Pharmacol.* 2000; 20: 171-6.
16. Wang P, Luthin GR, Ruggieri MR. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes mediating urinary bladder contractility and coupling to GTP binding proteins. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995; 273: 959-66.
17. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacologic management of lower urinary tract storage and emptying failure. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA (ed): *Campbell-Walsh Urology*, 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012; 1967-2002.
18. Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int.* 2012; 110: 1767-74.
19. Matthias K, Konstantinos P, Konstantinos D, Albert US, Heilmaier C, Kostev K, et al. Discontinuation of treatment using anticholinergic medications in patients with urinary incontinence. *Obstetrics & Gynecology.* 2014; 124: 794-800.
20. Mulsant B, Pollock B, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60: 198-203.
21. Suehs BT, Davis C, Franks B, Yuran TE, Ng D, Bradt J, et al. Effect of potentially inappropriate use of antimuscarinic medications on healthcare use and cost in individuals with overactive bladder. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64: 779-87.
22. Gray S, Anderson M, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015; 175: 401-7.
23. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, Vasavada SP. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU guideline amendment. *J Urol.* 2015; 193: 1572-80.
24. Chapple C, Amarengo G, Lopez Aramburu M, Everaert K, Liehne J, Lucas M, et al. A proof-of-concept study: mirabegron, a new therapy for overactive bladder. *Neurourol Urodyn.* 2013; 32: 1116-22.
25. Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *Eur Urol.* 2014. 65: 755-65.
26. Khullar V, Amarengo G, Angulo J, Cambroneró J, Høye K, Milson I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol.* 2013; 63: 283-95.
27. Chapple C, Dvorak V, Radziszewski P, Kerrebroeck PV, Wyndaele JJ, Bosman B, et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2013; 24: 1447-58.
28. Nitti V, 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.
29. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013; 82: 313-20.
30. Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambroneró J, Angulo JC, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract.* 2013; 67: 619-32.
31. Chapple C, Kaplan S, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, 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: 296-305.
32. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, D Fryer A, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol.* 2006; 148: 565-78.
33. Wagg A, Nitti V, Kelleher C, Castro-Diaz D, Siddiqui E, Berner T. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32: 621-38.
34. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the  $\beta 3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int.* 2014; 113: 951-60.
35. Staskin D, Herschorn S, Fialkov J, Tu LM, Walsh T, Schermer CR. A prospective, double-blind, randomized, two-period crossover, multicenter study to evaluate tolerability and patient preference between mirabegron and tolterodine in patients with overactive bladder (PREFER study). *Int Urogynecol J.* 2018; 29: 273-83.
36. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Rechberger T, Kay R, Martina R, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (SYMPHONY). *Eur Urol.* 2015; 67: 577-88.
37. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambroneró J, Mitcheson D, et al. Efficacy and safety of mirabegron add-on



- therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3B study (BESIDE). *Eur Urol.* 2016; 70: 136-45.
38. Herschorn S, Chapple C, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, et al. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with mono-therapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int.* 2017; 120: 562-75.
  39. Gratzke C, van Maanen R, Chapple C, Abrams P, Herschorn S, Robinson D, et al. Long-term safety and efficacy of mirabegron and solifenacin in combination compared with monotherapy in patients with overactive bladder: A randomised, multicentre phase 3 study (SYNERGY II). *Eur Urol.* 2018; 74: 501-9.
  40. Mirabegron-FDA. Center for drug evaluation and research. Application number: 202611Orig1s000. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s).
  41. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol.* 2003; 20: 327-36.
  42. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRV, Mamo-ulakiset C, et al. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology 2019.
  43. Lee JY, Kim HW, Lee SJ, Koh JS, Suh HJ, Chancellor MB. Comparison of doxazosin with or without tolterodine in men with symptomatic bladder outlet obstruction and an overactive bladder. *BJU Int.* 2004; 94: 817-20.
  44. Ichihara K, Masumori N, Fukuta F, Tsukamoto T, Iwasawa A, Tanaka Y. A randomized controlled study of the efficacy of tamsulosin monotherapy and its combination with mirabegron for overactive bladder induced by benign prostatic obstruction. *J Urol.* 2015; 193: 921-6.
  45. Nitti V, Rosenberg S, Mitcheson D, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol.* 2013; 190: 1320-7.
  46. Leone Roberti Maggiore U, Salvatore S, Alessandri F, Remorgida V, Origoni M, Candiani M, et al. Pharmacokinetics and toxicity of antimuscarinic drugs for overactive bladder treatment in females. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8: 1387-408.
  47. Ortaç M, Kadioglu A. Sorularla AAM ve Fesoteradin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler. TÜD-TÜAK Kılavuzu.