

Neue Wirkstoffklasse zur Behandlung der überaktiven Harnblase

Mirabegron

Guido Tenti

Urologische Klinik, Kantonsspital Münsterlingen

Bei der überaktiven Harnblase, auch Reizblase oder Frequency-Urgency-Syndrom genannt, handelt es sich um ein relevantes Gesundheitsproblem. Der unkontrollierte Verlust von Urin im Rahmen der Dranginkontinenz schränkt nicht nur die Lebensqualität der Patienten* erheblich ein, sondern führt auch regelmässig zu Überforderungen mit Arztkonsultationen und Hospitalisationen, die nicht zuletzt auch erhebliche Gesundheitskosten nach sich ziehen [1].

Bisher standen Antimuskarinika (im deutschen Sprachraum auch Anticholinergika, Spasmo- oder Parasympatholytika genannt) als einzige Substanzklasse zur peroralen Behandlung der überaktiven Harnblase zur Verfügung. Leider haben diese Medikamente ein ungünstiges Wirkprofil. Die unerwünschten Wirkungen, vor allem Obstipation, Mundtrockenheit und Akkomodationsstörungen, sowie die ungenügende gewünschte Wirkung reduzieren häufig die Adhärenz: Rund 21% der Patienten setzen die Medikation wegen der unerwünschten Wirkungen ab [2]. Des Weiteren besteht die Sorge, dass die Langzeiteinnahme dieser Substanzen nicht nur die bekannte reversible Einschränkung der Kognition verursacht, sondern gar einer Demenz Vorschub leisten kann [3].

Mit dem Beta-3-Adrenorezeptor-Agonisten Mirabegron (Betmiga™) steht in der Schweiz seit dem Sommer 2014 eine neue Substanzklasse zur Verfügung, von der man sich ein günstigeres Wirkprofil erhofft. Der Harnblasendetrusor ist nämlich nicht nur muskarinerg-tonisierend innerviert, sondern auch adrenerg-relaxierend – was nicht allgemein geläufig ist, aber gut die überaktive Harnblase bei Schädigungen des zentralen Nervensystemes, zum Beispiel durch einen zerebrovaskulären Insult oder eine traumatische Querschnittlähmung, erklärt. Da die β -Fasern dominieren, relaxiert also ein β -Agonist den Musculus detrusor vesicae. Die Hoffnungen auf ein günstiges Nebenwirkungsprofil sind begründet: Sowohl die Erfahrung des Autors als auch die Literatur [4] zeigen erwartungsgemäss ein Ausbleiben der klassischen muskarinergen Wirkungen. Auch die seltene, aber gefürchtete Erhöhung des intraokulären Drucks bleibt aus. Ebenfalls erfreulich, zeigt sich keine relevante Zunahme des Restharns oder von Harnverhalten. Wir sind mit seltenen, möglichen Herzfrequenzveränderungen (Verlängerung des QT-Intervalls, aber auch Tachykardie) und Blutdruckzunahmen konfrontiert, was eine Kontrolle der Vitalpara-

meter – besonders bei vorbelasteten Patienten – nötig macht.

Das Medikament wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten per os eingenommen. Die Startdosis beträgt 25 mg, zu steigern auf 50 mg nach 2–3 Wochen bei guter Verträglichkeit und ungenügender Linderung der Symptomatik. Diese Dosissteigerung ist zu empfehlen, zeigen doch Wirksamkeitsstudien ein besseres Ansprechen auf 50 mg als auf 25 mg [5, 6] – was es dem Schreibenden schwer verständlich macht, dass in der Schweiz die 25 mg als Startdosis vorgegeben sind. Wichtig ist aber Geduld: Die volle Wirksamkeit tritt erst nach Wochen (bis hin zu acht) ein.

Relevante Interaktionen sind keine zu erwarten, es ist aber auf Medikamente zu achten, die das QT-Intervall verlängern.

Nach Ausschluss eines Harnwegsinfekts und einer Hämaturie kann die Abgabe von Mirabegron als erste Wahl empfohlen werden.

Mirabegron kann bei mässiger Einschränkung der Nierenfunktion (bis zu Kreatinin-Clearance von 30 ml/min) und leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) voll dosiert werden, bei erheblichen Einschränkungen der Niere (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) und ab Child-Pugh B bis 25 mg abgegeben werden. Bei Child-Pugh C wurde die Substanz nicht getestet, eine Anwendung wird nicht empfohlen (Schweizerisches Arzneimittelkompendium 2015) [4, 7].

Bezüglich der erwünschten Wirkung, nämlich der Beruhigung der Harnblase, gemessen in Abnahme der Miktionsfrequenz und Inkontinenzepisoden sowie Zunahme des Miktionsvolumens, findet sich in allen Studien eine signifikante Verbesserung dieser Parameter gegenüber Placebo [5, 8–10] mit Evidenzgrad 1. Eine bessere Wirksamkeit gegenüber den bisherigen Antimuskarinika konnte allerdings nicht gezeigt werden. Dagegen ist nachgewiesen, dass bei Therapieversagern auf Antimuskarinika unter Mirabegron die erhoffte Wirkung erzielt wird [11]. Erfreulich ist auch, dass die Kombination von Mirabegron mit Antimuskarinika wirksamer als Placebo oder eine Substanzklasse alleine ist, ohne dass die Sicherheit eingeschränkt wird [12].



Guido Tenti

* In diesem Text wird der Einfachheit halber immer die männliche Schreibweise verwendet. Selbstverständlich sind hierbei Personen weiblichen Geschlechts mitgemeint.

Preislich liegt eine Tagesdosis mit rund 1.90 CHF (für die grösste Packung à 90 Stk) im Rahmen der neueren Antimuskarinika (Schweizerisches Arzneimittelkompendium 2015).

Zusammenfassend stellt Mirabegron den Eintritt in eine neue Wirkstoffklasse zur Behandlung der überaktiven Harnblase dar. Es handelt sich um eine willkommene, nebenwirkungsärmere Erweiterung unseres konservativen, therapeutischen Armamentariums, nicht aber um eine wirksamere Behandlung im Vergleich zur bisherig einzigen Klasse der Antimuskarinika. Nach Ausschluss eines Harnwegsinfekts und einer Hämaturie kann die Abgabe von Mirabegron als erste Wahl empfohlen werden. Es gilt aber zu beachten, dass Therapieversager (mindestens 2 Substanzen über je 3–4 Wochen) einer spezialärztlichen urologischen Abklärung bedürfen, bei der eine Neoplasie der Harnblase ausgeschlossen werden sollte. Weiter kann mittels Video-Urodynamik die zuverlässige Therapie einer Botox-Injektion in den Detrusor vesicae evaluiert werden.

Disclosure statement

Advisory board Astellas Pharma AG.

Literatur

- Reeves P, Irwin D, Kelleher C, Milsom I, Kopp Z, Calvert N, et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries. *Eur Urol.* 2006;50(5):1050–7. doi:10.1016/j.eururo.2006.04.018.
- Wagg A, Compion G, Fahey A, Siddiqui E. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int.* 2012;110(11):1767–74. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11023.x
- Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. (2015) Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401–7. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663.
- Chapple C, Khullar V, Nitti VW, Frankel J, Herschorn S, Kaper M, et al. Efficacy of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: a post hoc analysis of pooled data from three randomised phase 3 trials. *Eur Urol.* 2015;67(1):11–4. doi:10.1016/j.eururo.2014.06.052.
- 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 beta(3) adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82(2):313–20. doi:10.1016/j.urology.2013.02.077.
- Chapple CR, Dvorak V, Radziszewski P, Van Kerrebroeck P, Wyndaele JJ, Bosman B, et al. A phase II dose-ranging study of mirabegron in patients with overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2013;24(9):1447–58. doi:10.1007/s00192-013-2042-x.
- Rossanese M, Novara G, Challacombe B, Iannetti A, Dasgupta P, Ficarra V. Critical analysis of phase II and III randomised control trials (RCTs) evaluating efficacy and tolerability of a beta(3)-adrenoceptor agonist (Mirabegron) for overactive bladder (OAB). *BJU Int.* 2015;115(1):32–40. doi:10.1111/bju.12730.
- Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, 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):951–60. doi:10.1111/bju.12649.
- Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Blauwet MB, Huang M, Siddiqui E, et al. Mirabegron 50 mg once-daily for the treatment of symptoms of overactive bladder: an overview of efficacy and tolerability over 12 weeks and 1 year. *Int J Urol.* 2014;21(10):960–7. doi:10.1111/iju.12568.
- Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambrono 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(7):619–32. doi:10.1111/ijcp.12194.
- Khullar V, Cambrono J, Angulo JC, Wooning M, Blauwet MB, Dorrepaal C, et al. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomized European-Australian Phase 3 trial. *BMC Urol.* 2013;13:45. doi:10.1186/1471-2490-13-45.
- 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(3):577–88. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.012

Korrespondenz:
Dr. med. Guido Tenti
Urologische Klinik Kantons-
spital Münsterlingen
Spitalcampus 1
CH-8506 Münsterlingen
guido.tenti[at]stgag.ch