

Jahrgang 36

Nummer 9/2014

Mirabegron (UP. Masche)	33
Mit Mirabegron wird erstmals ein adrenerger Beta-Agonist zur Behandlung bei hyperaktiver Blase angeboten. Wie andere für diese Indikation geeignete Medikamente bewirkt Mirabegron eine relativ bescheidene Verbesserung der Miktionsbeschwerden. Diesbezüglich dürfte das neue Medikament gegenüber Anticholinergika – z.B. Tolterodin – kaum einen relevanten Zusatznutzen bringen.	
Irrationale Therapie (E. Gysling)	35

Synopsis

Mirabegron

UP. Masche

Mirabegron (Betmiga[®]) wird für die Behandlung bei hyperaktiver Blase empfohlen.

Pharmakologie

Damit sich die Harnblase füllen kann, müssen sich der Detrusor entspannen und der Harnblasen-Sphinkter kontrahieren. Beides findet mit Hilfe des sympathischen Nervensystems statt, vermittelt über beta-adrenerge Rezeptoren. In den ableitenden Harnwegen beim Menschen scheint der Beta₃-Subtyp vorherrschend zu sein.

Mirabegron ist ein selektiver Beta₃-Agonist und fördert die Relaxation des Detrusors, was eine erhöhte Blasenkapazität und eine verminderte Miktionsfrequenz bedeutet. Keinen Einfluss nimmt Mirabegron auf die *Entleerung* der Harnblase, die durch das parasympathische Nervensystem kontrolliert wird. Daraus lässt sich der pharmakologische Unterschied zwischen Mirabegron und den Anticholinergika ableiten; deren Wirkung beruht vor allem darauf, dass sie die Kontraktionen des Detrusors hemmen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Mirabegron wird als Retardpräparat, als sogenannte OCAS-Tabletten («Oral Controlled Absorption System»), angeboten. Mit diesen Tabletten dauert es 3 bis 4 Stunden, bis die maximale Plasmakonzentration erreicht ist. Die biologische Verfügbarkeit steigt mit zunehmender Dosis, was vermutlich mit einer Sättigung intestinaler Transportproteine (P-Glykoprotein u.a.) zusammenhängt: nach einer Dosis von 25 mg beträgt sie im Durchschnitt 29%, nach 100 mg 45%. Vermindert wird die biologische Verfügbarkeit durch gleichzeitig eingenommenes Essen; je nach dessen Zusammensetzung

zung kann sich die aufgenommene Mirabegron-Gesamtmenge bis auf die Hälfte reduzieren.

Mirabegron wird sowohl in unveränderter wie in metabolisierter Form ausgeschieden. Am Metabolismus sind Zytochrome (CYP3A4, CYP2D6), Glucuronyltransferasen und weitere Enzyme beteiligt. Entsprechend zahlreich sind die Metaboliten, von denen aber keiner zur pharmakologischen Wirkung beiträgt. Die renale Elimination von Mirabegron findet zum Teil über eine aktive tubuläre Sekretion statt. Als klinisch bedeutsame Halbwertszeit werden 19 Stunden angegeben; die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 50 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann sich die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis aufs Doppelte erhöhen; auch bei Leberinsuffizienz nimmt sie merklich zu.^{3,4}

Klinische Studien

Die Wirksamkeit von Mirabegron ist in mehreren grossen Doppelblindstudien geprüft worden (die im Folgenden mit ihren Studiennummern aufgeführt werden).

Dosisfindungsstudien haben ergeben, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve flach verläuft; die Wirkung auf Reizblasen-Beschwerden ist mit höheren Dosen nur minim stärker als mit niedrigeren – im Gegensatz zur Herzfrequenz, die oberhalb einer Tagesdosis von 100 mg/Tag deutlich ansteigt.⁵

Als Hauptstudien werden die Studie 046 (n=1987)⁶, die Studie 047 (n=1329)⁷ und die Studie 074 (n=1306)⁸ bezeichnet. Alle drei dauerten 12 Wochen und befassten sich mit erwachsenen Frauen und Männern, die an Reizblasen-Beschwerden litten; als Einschlusskriterium galt, dass pro 24 Stunden mindestens achtmal Wasser gelöst wurde und mindestens drei Episoden von starkem Dranggefühl (Toilettengang nicht aufschiebbar) oder von Dranginkontinenz auftraten. Mirabegron wurde jeweils einmal pro Tag eingenommen; die verwendeten Dosen betragen 25 und 50 mg (Studie 074) bzw. 50 und 100 mg (Studien 046 und 047). Primäre Studienendpunkte bildeten die durchschnittliche Abnahme der Miktionsfrequenz und der Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden. Die drei Studien lieferten vergleichbare Ergebnisse und lassen sich in zusammengefasster Form