



# **Novosti u liječenju prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura**

**Prof. dr. sc. Slavko Orešković**

# Klinika za ženske bolesti i porode

## Zavod za ginekološku kirurgiju i urologiju

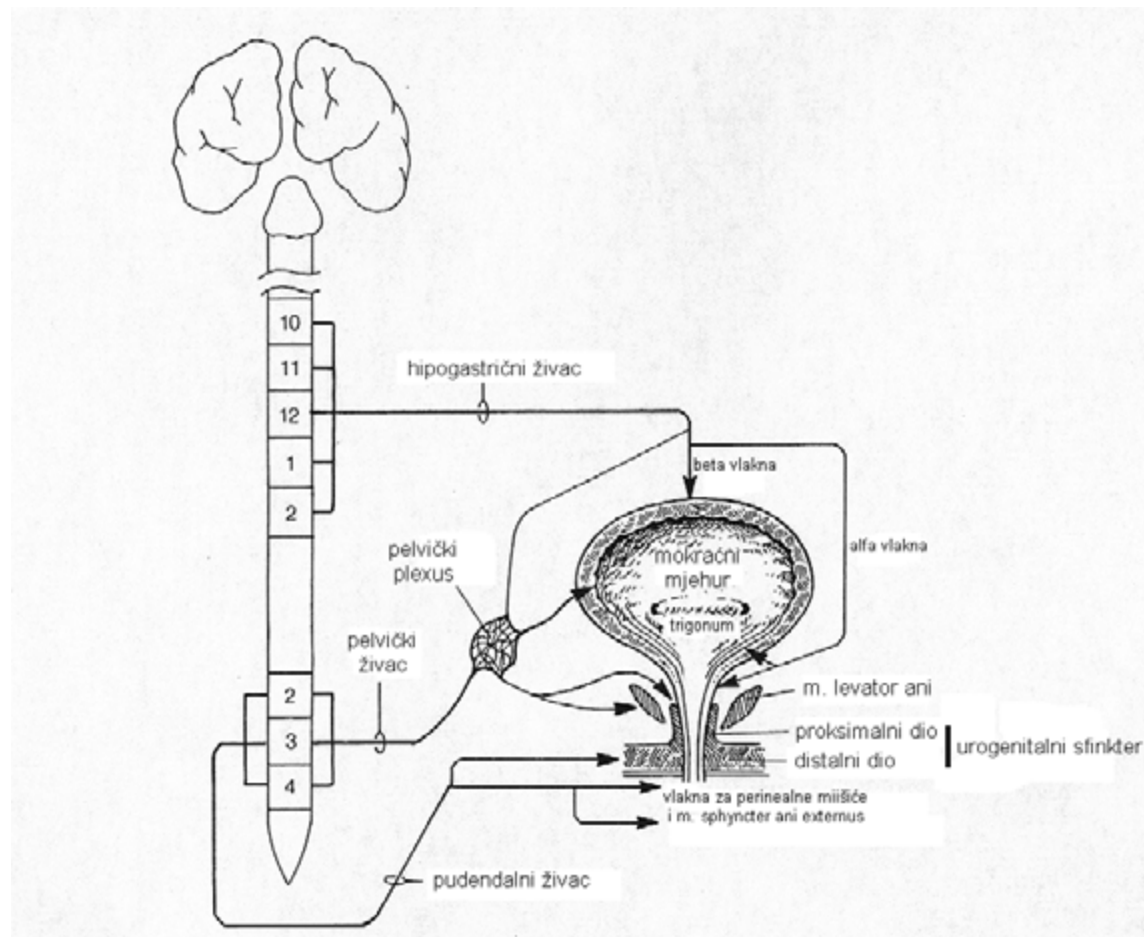


Referentni centar Ministarstva zdravlja za uroginekologiju

# Teška urinarna inkontinencija

- 7 % žena od 20 do 39 godina
- 17 % žena od 40-59 godina
- 23 % žena od 60 do 79 godina
- 32 % žena u dobi od 80 i više godina

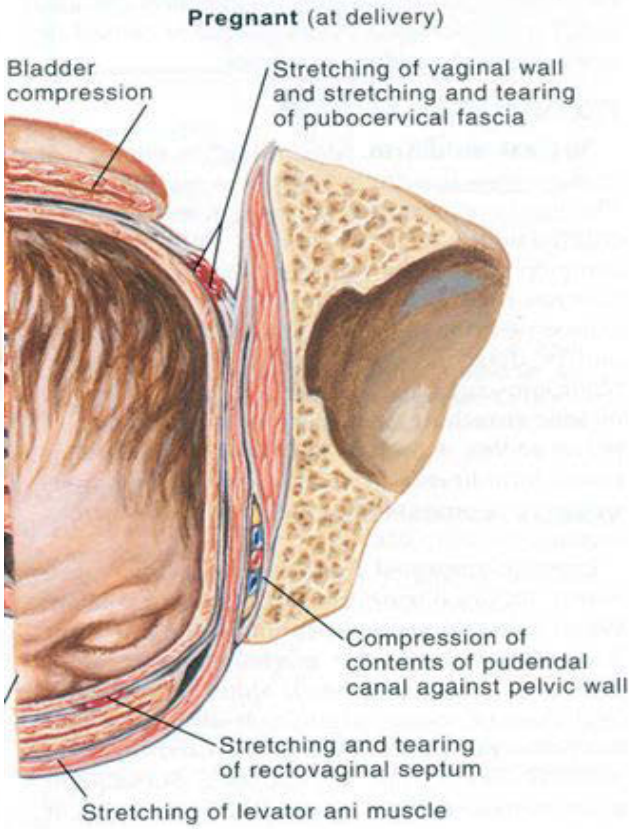
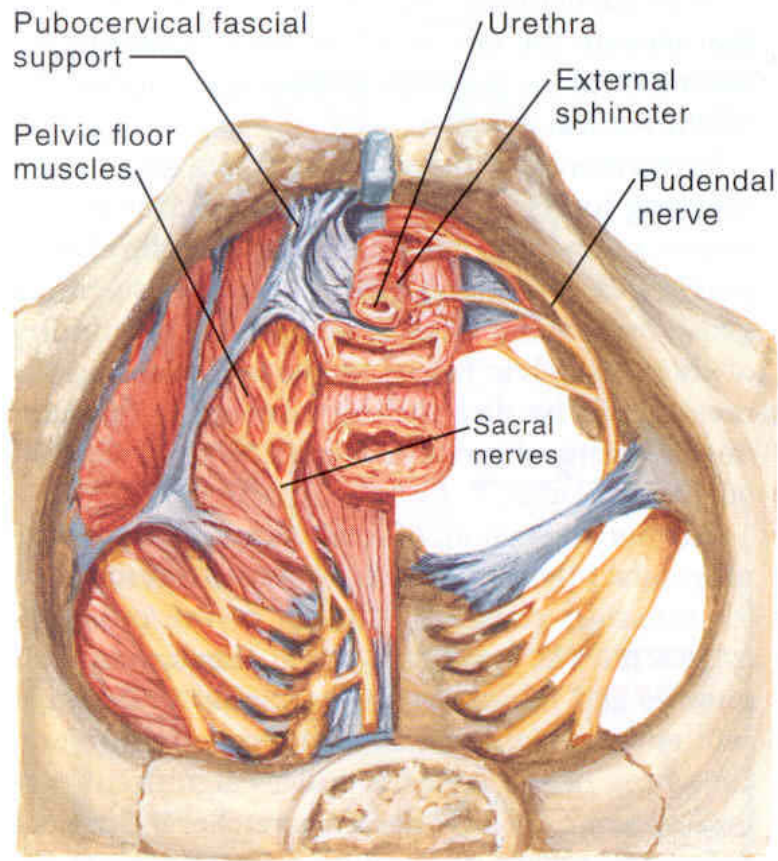
- FES
- vanjska magnetska inervacija zdjelice
- estrogeni (30% žena >50 godina)
- medikamenti



# Zdjelični prolapsi

- Svi tipovi i faze zdjeličnih prolapsa i hiperomobilnosti vrata mokraćnog mjehura i uretre su samo posljedica jednog zajedničkog uzroka koji možemo opisati kao *popuštanje dna zdjelice*





Endopelvic fascia and muscles and nerve supply to internal and external sphincters are susceptible to damage from stretching and compression during delivery









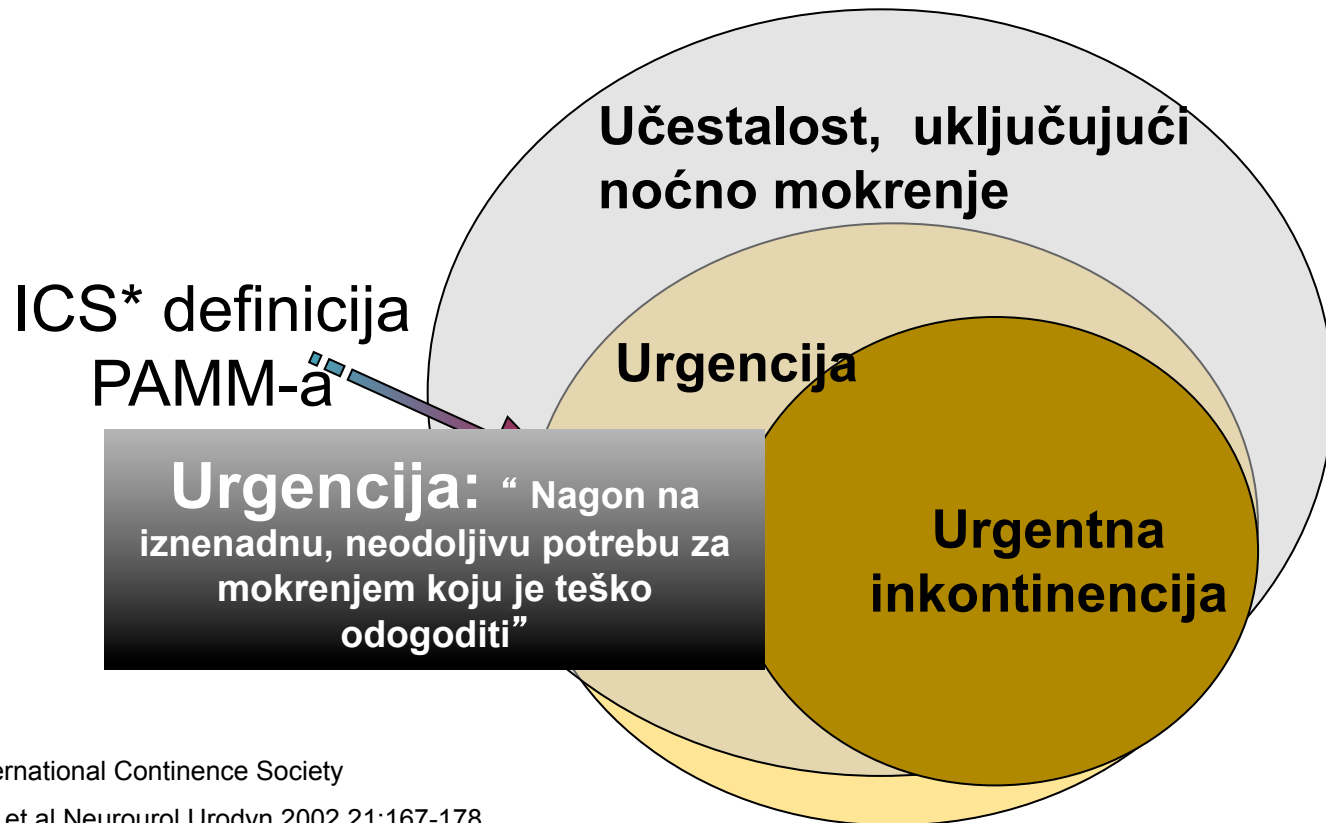






# ICS definicija PAMM sindroma

**Urgencija**, sa ili bez urgentne inkontinencije, obično praćena učestalošću i noćnim mokrenjem

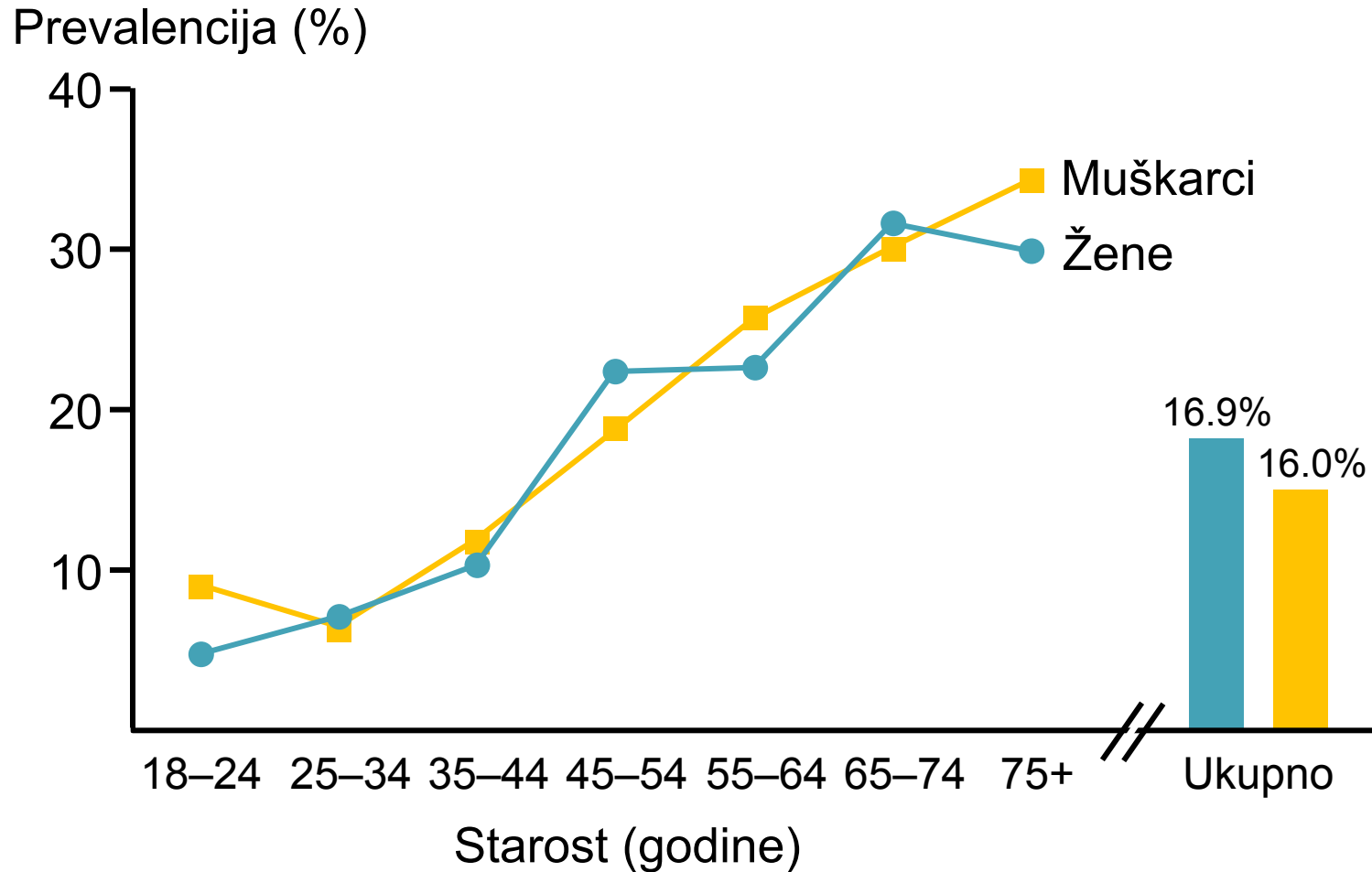


\* ICS- International Continence Society

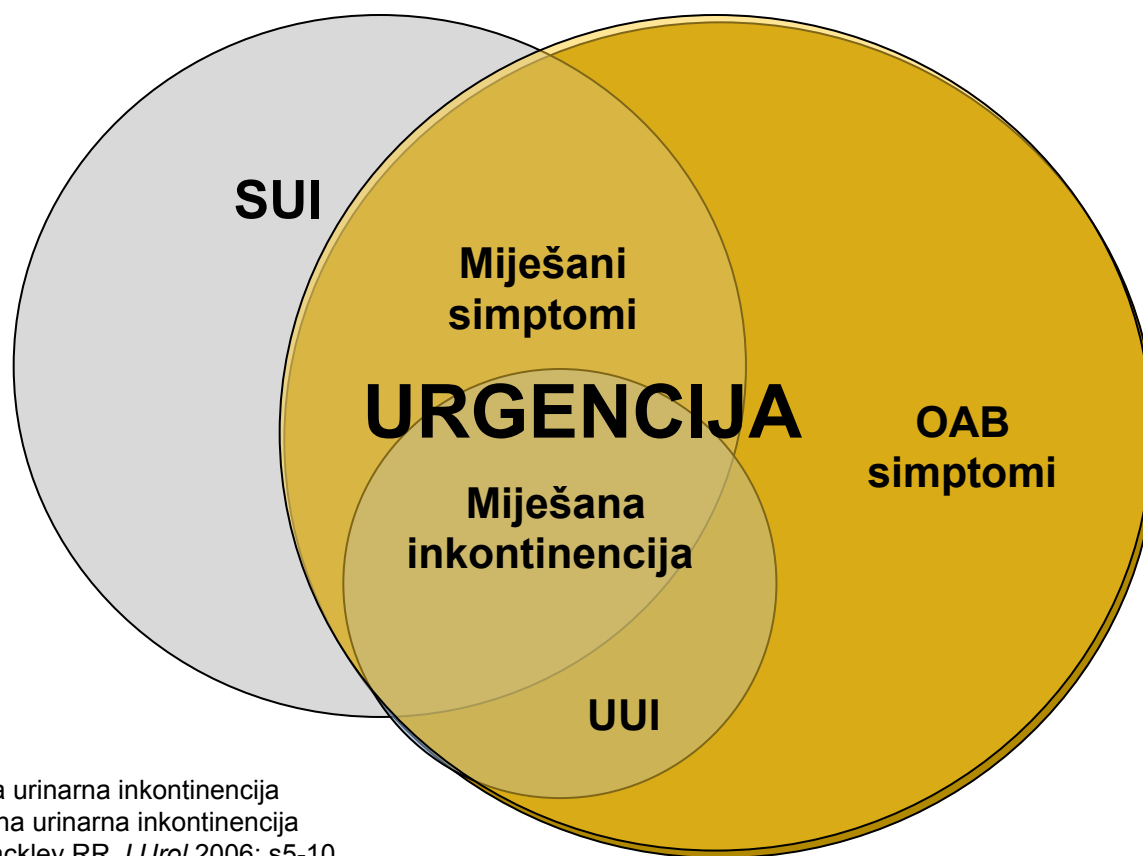
Abrams P et al *Neurourol Urodyn* 2002 21:167-178

Chapple C R *Br J Urol Int* 2005 93; 335-340

# Prevalencija PAMM-a po dobnim skupinama



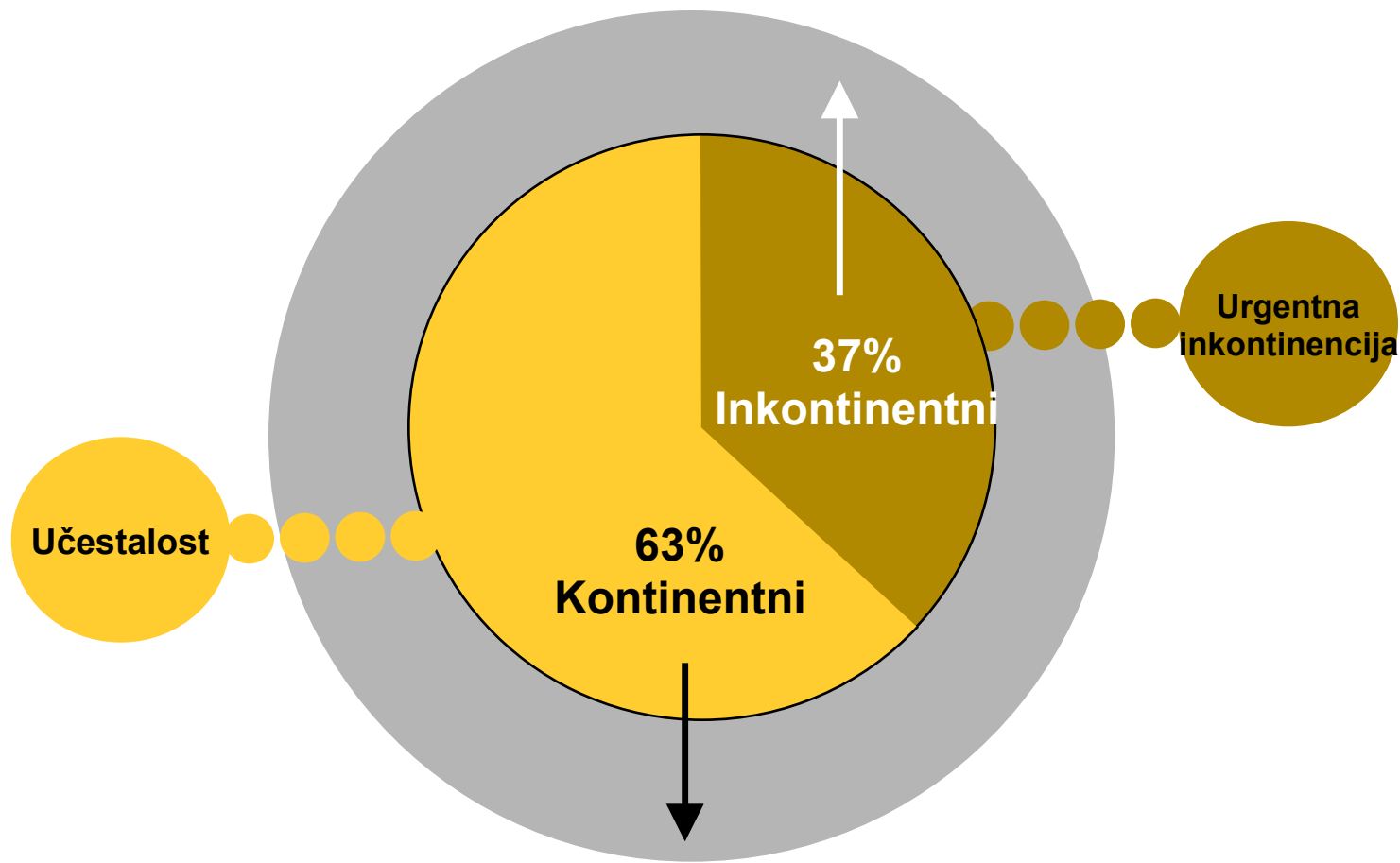
# Spektar OAB-a – Gdje je urgencija?



SUI-stresna urinarna inkontinencija  
UUI-urgentna urinarna inkontinencija  
Wein AJ Rackley RR *J Urol* 2006; s5-10

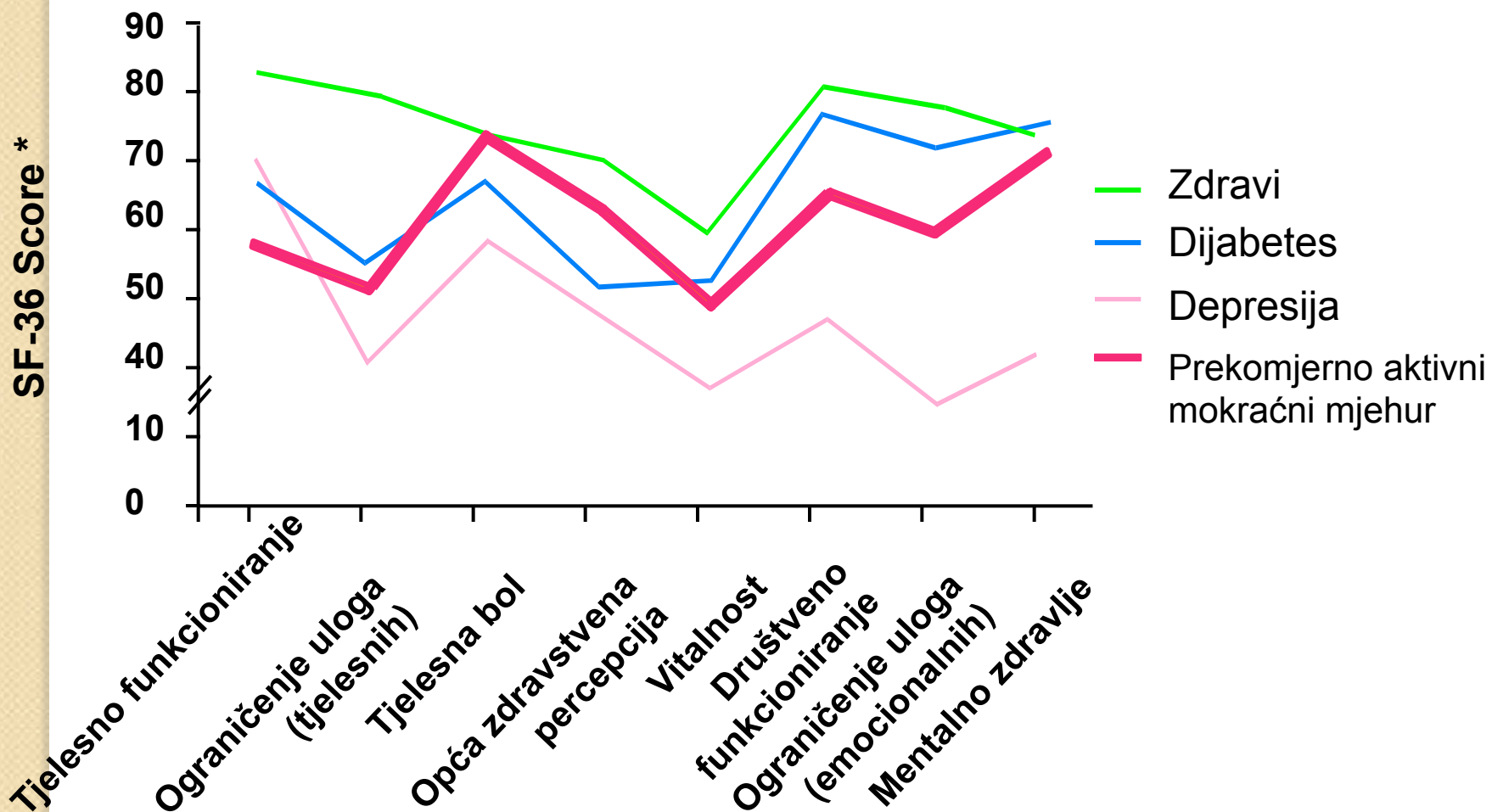
# Urgencija uzrokuje različite simptome u “vlažnih” i “suhih” pacijenata

12.2 milijuna (6.1% odrasle populacije SAD-a sa PAMM)



21.2 milijuna (10.4% odrasle populacije SAD-a sa PAMM-a)

# PAMM sindrom ima veći učinak na kvalitetu života nego diabetes mellitus



\* SF-36: upitnik o kvaliteti života za pacijente

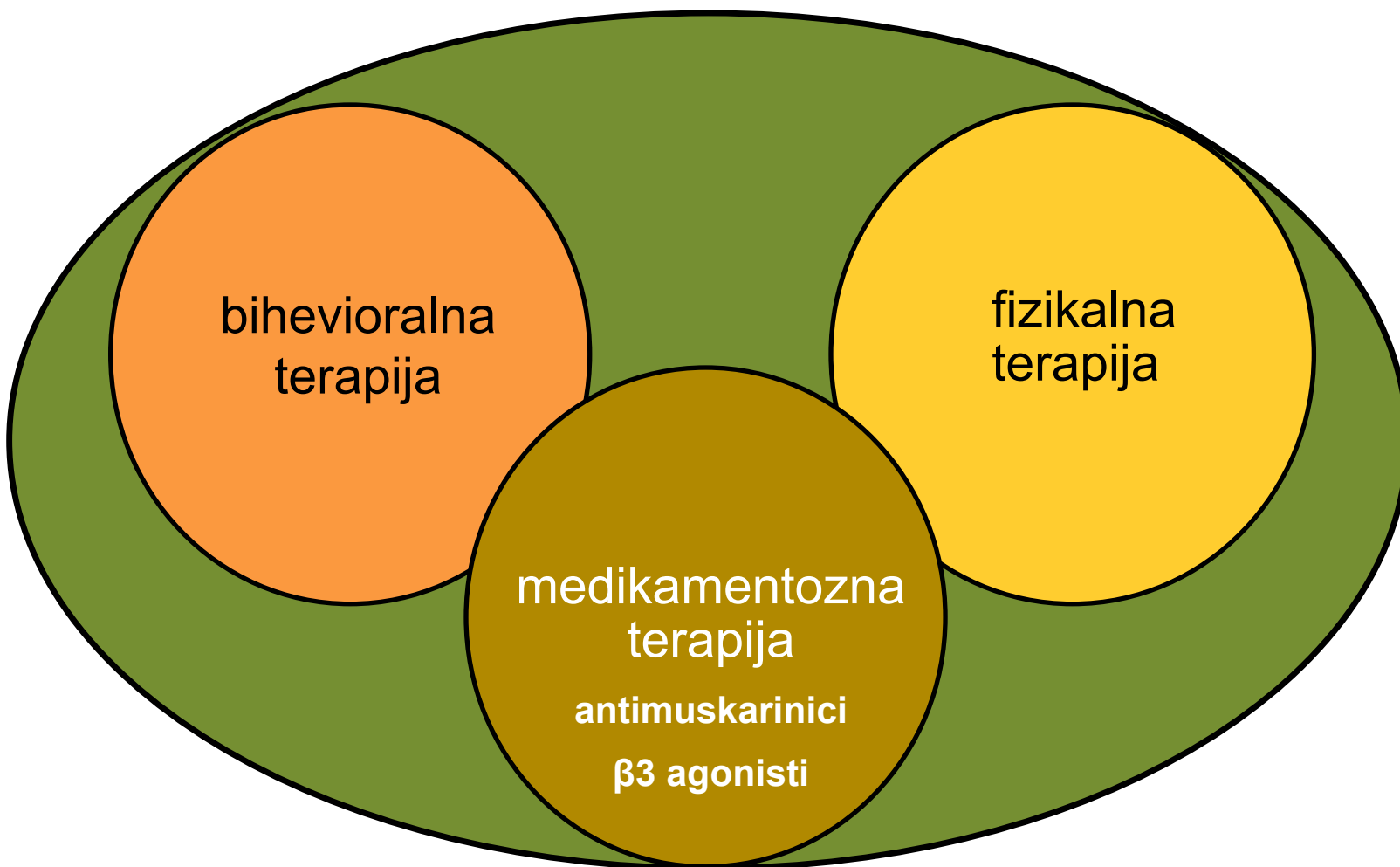
Komaroff AL et al. *Am J Med.* 1996;101:281-290

Kobelt-Nguyen G et al. 27th Annual Meeting of ICS, 1997

# Učinak prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura na kvalitetu života



# Liječenje PAMM-a



# Mirabegron

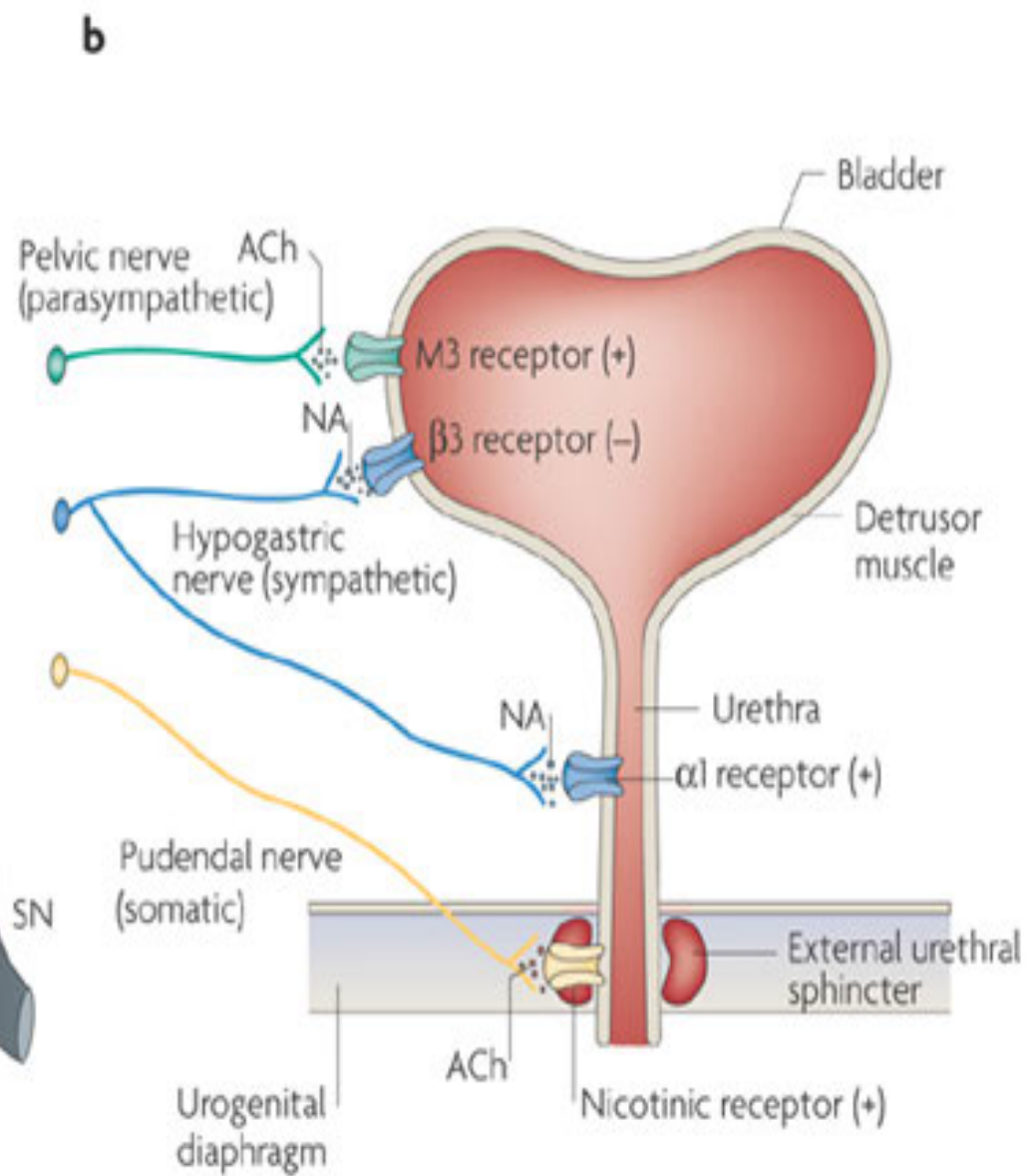
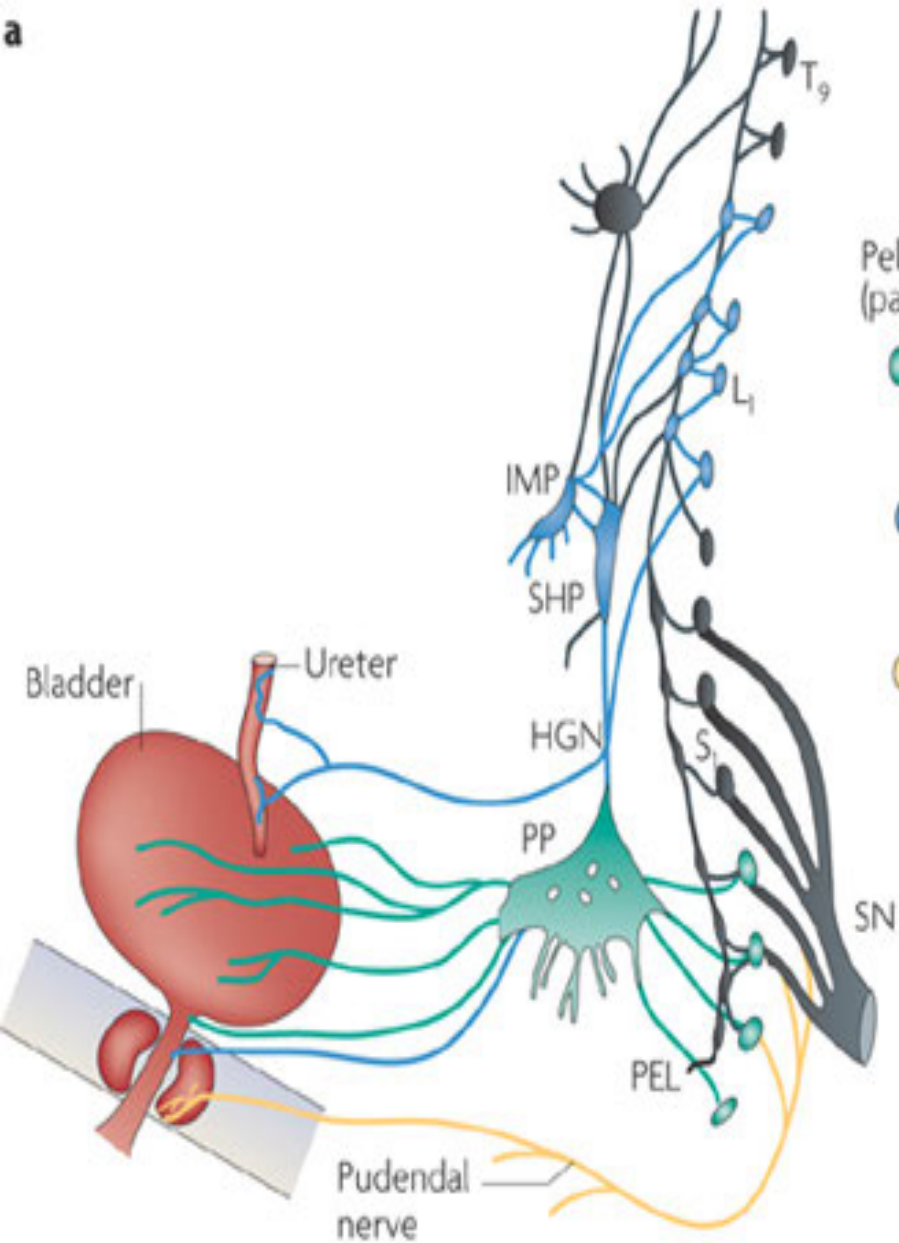
- **Faza 2 i faza 3 kliničkog istraživanja**

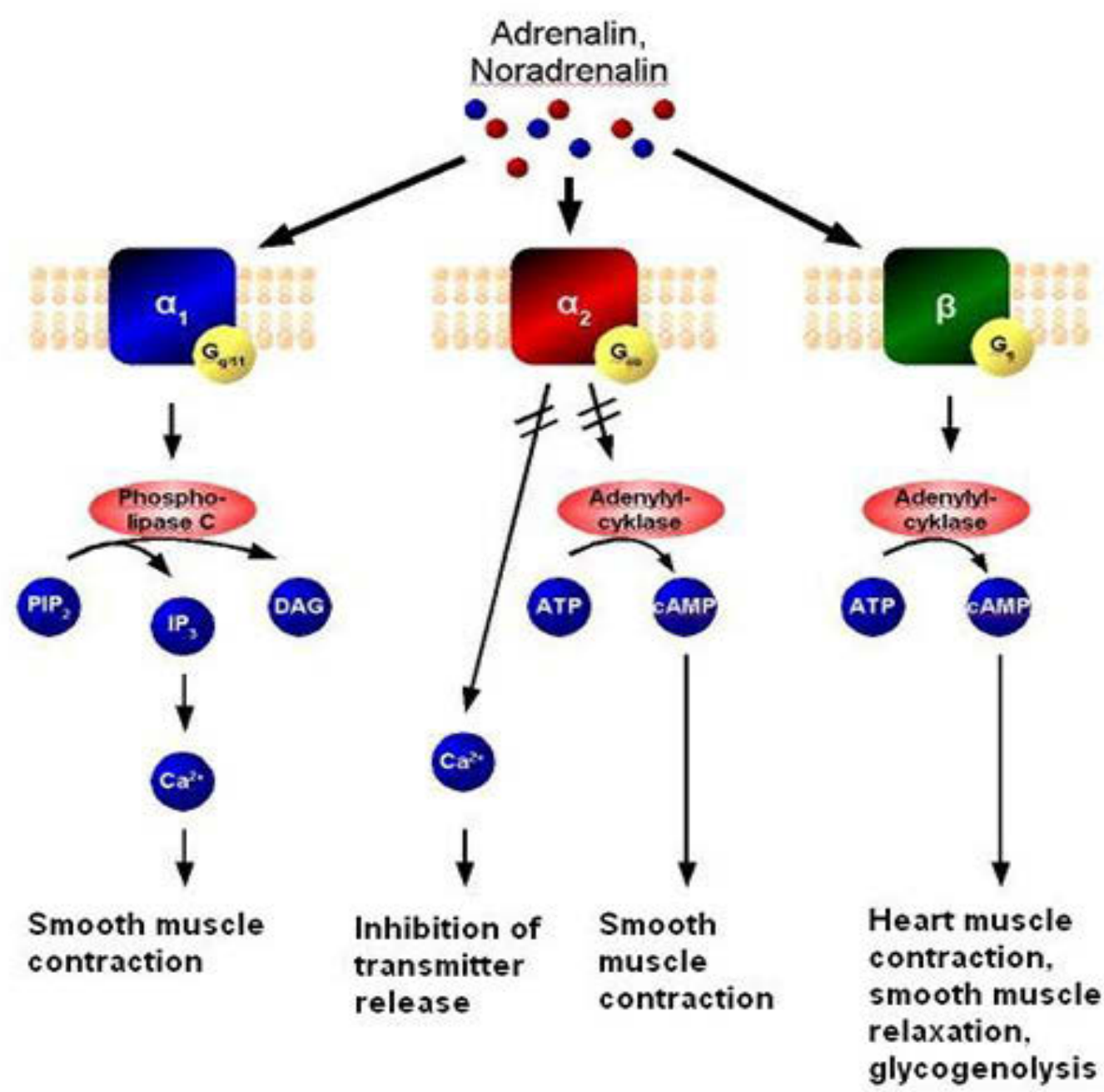
## **FAZA 3:**

- 12-tjedni režim primjene: učinkovitost i sigurnost primjene
- 52-tjedni režim primjene: sigurnost dugoročne primjene

Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I, Radziszewski P, Rechberger T, Boerrigter P, Drogendijk T, Wooning M, Chapple C. 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 Feb;63(2):283-95. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016.

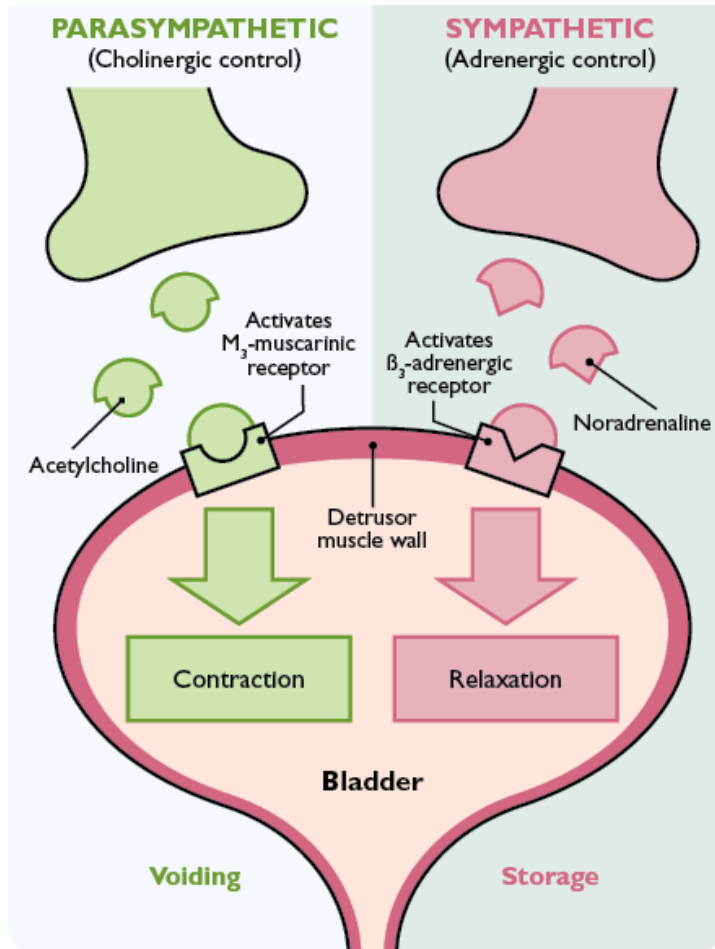
Chapple CR1, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048.



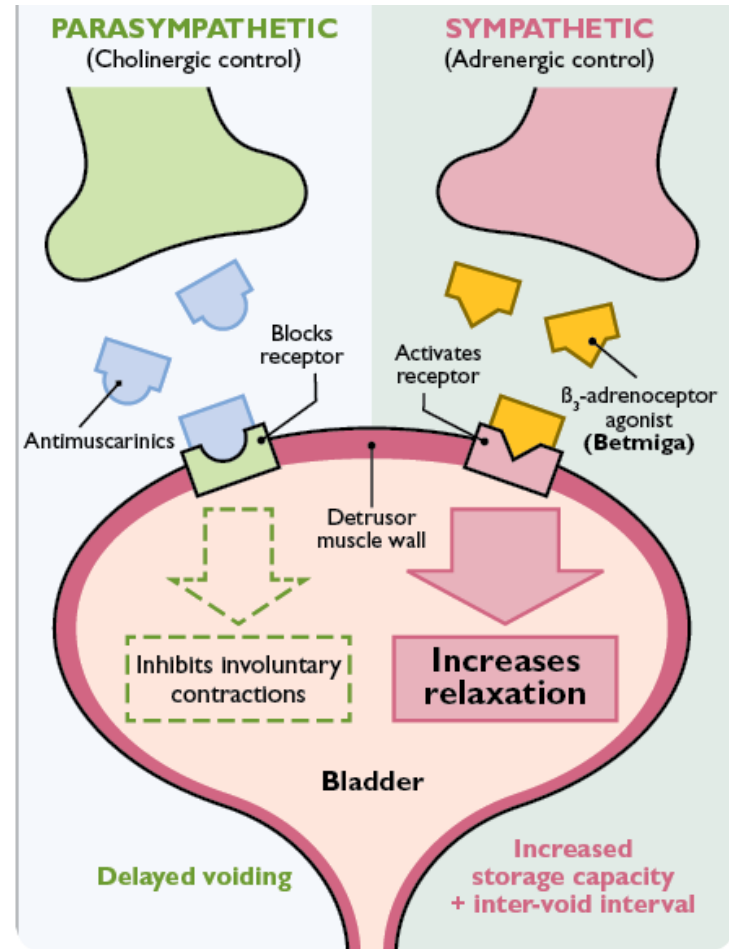


# Mirabegron – mehanizam djelovanja

Prijenos živčanih podražaja u normalnoj kontroli rada mokraćnog mjehura



Mehanizam djelovanja lijekova za liječenje PAMM-a



# Afinitet vezanja ( $K_i$ ) mirabegrona za humane AR receptore

Podtip receptora	Mirabegron $K_i$ , nmol/L*
$\beta_1$ -AR	4,200 $\pm$ 900
$\beta_2$ -AR	1,300 $\pm$ 300
$\beta_3$ -AR	40 $\pm$ 20.2

Niža  $K_i$  vrijednost predstavlja veći afinitet

# FAZA 3

S  
T  
A  
R  
T  
  
P  
R  
O  
B  
I  
R

2 TJEDNA  
PLACEBA

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
A  
C  
I  
J  
A

## 12 TJEDANA DVOSTRUKO SLIJEPE PRIMJENE

	N
1.	
Mirabegron 50 mg	497
Mirabegron 100 mg	498
Tolterodine 4 mg SR	495
Placebo	497

	N
2.	
Mirabegron 50 mg	442
Mirabegron 100 mg	433
Placebo	454

	N
3.	
Mirabegron 25 mg	433
Mirabegron 50 mg	440
Placebo	433

K  
R  
A  
J  
  
I  
S  
T  
R  
A  
Ž  
I  
V  
A  
N  
J  
A

4 TJEDNA  
PRAĆENJA

4 TJEDNA  
PRAĆENJA

2 TJEDNA  
PRAĆENJA

P  
R  
A  
Ć  
E  
N  
J  
E

# POKAZATELJI - primarni

- Prosječan broj epizoda inkontinencije/24 sata (trodnevni dnevnik) – NA KRAJU ISTRAŽIVANJA
- Prosječan broj epizoda mikturija/24 sata (trodnevni dnevnik) – NA KRAJU ISTRAŽIVANJA

## **POKAZATELJI - sekundarni**

- Prosječan volumen mokraće izmokren pri mikturiji – NA KRAJU ISTRAŽIVANJA
- Prosječan broj epizoda inkontinencije/24 sata (trodnevni dnevnik) – 4 TJEDNA OD PRIMJENE
- Prosječan broj epizoda mikturija/24 sata (trodnevni dnevnik) – 4 TJEDNA OD PRIMJENE

# DODATNE ISPITIVANE VARIJABLE

## **Sekundarne varijable o učinkovitosti:**

- Prosječan broj urgencija /24 sata
- Prosječan broj urgencija 3. i 4. stupnja /24 sata
- Prosječan nivo urgencije
- Prosječan broj nokturija /24 sata

## **Varijable zdravstvene skrbi:**

- Prosječan broj upotrijebljenih predložaka /24 sata
- Razni upitnici i mjerne skale o zadovoljstvu i kvaliteti života pacijenata

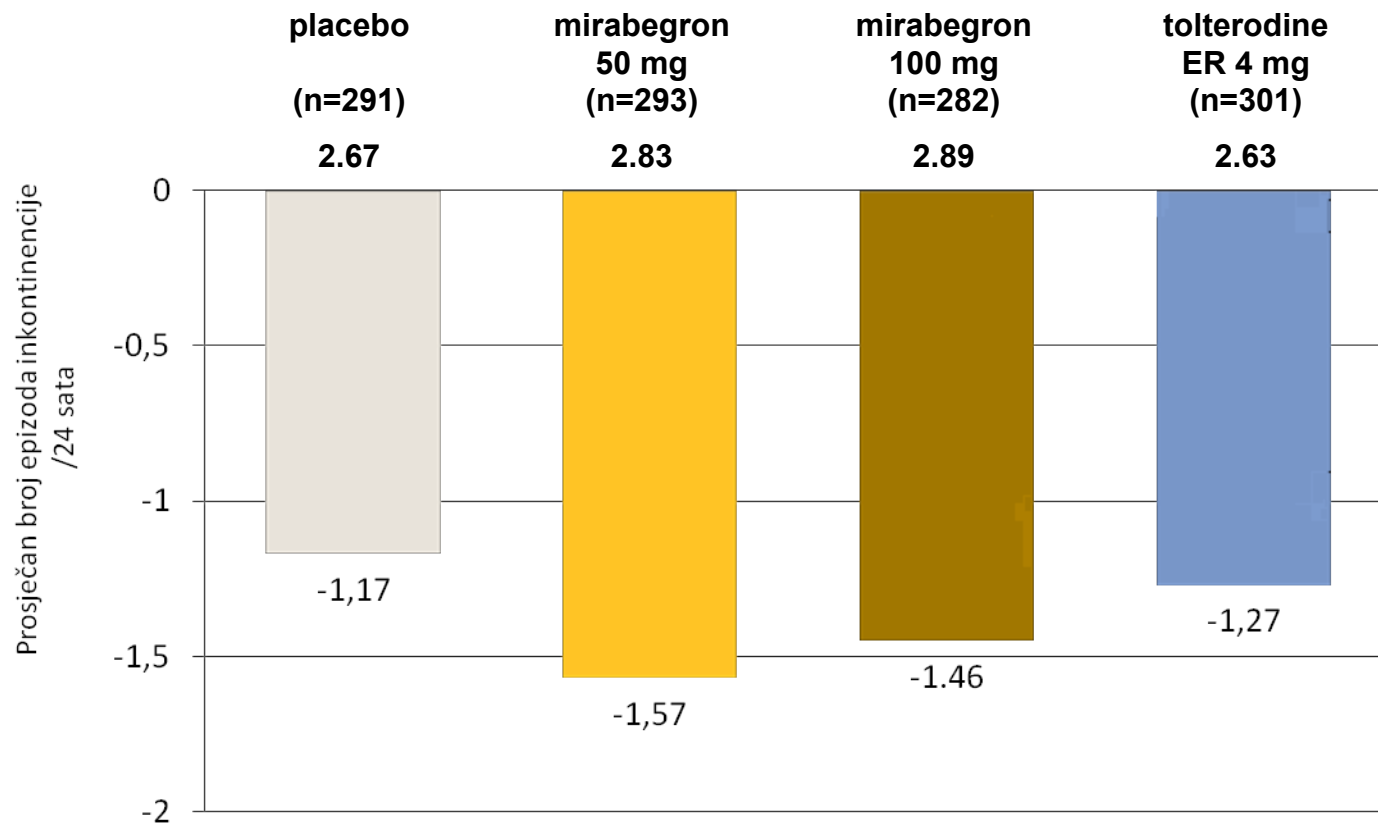
# Ispitanici

	<b>1.</b>	<b>2.</b>	<b>3.</b>
Spol (n[%])			
MUŠKI	534 (28.0%)	320 (25.2%)	394 (31.5%)
ŽENSKI	1372 (72.0%)	950 (74.8%)	857 (68.5%)
Prosječna dob (god.)			
X(SD)	59.1 (12.43)	60.2 (13.37)	59.1 (12.96)
1. dobna skupina (n[%])			
≥ 65	705 (37.0%)	504 (39.7%)	465 (37.2%)
2. dobna skupina (n[%])			
≥ 75	162 (8.5%)	192 (15.1%)	124 (9.9%)

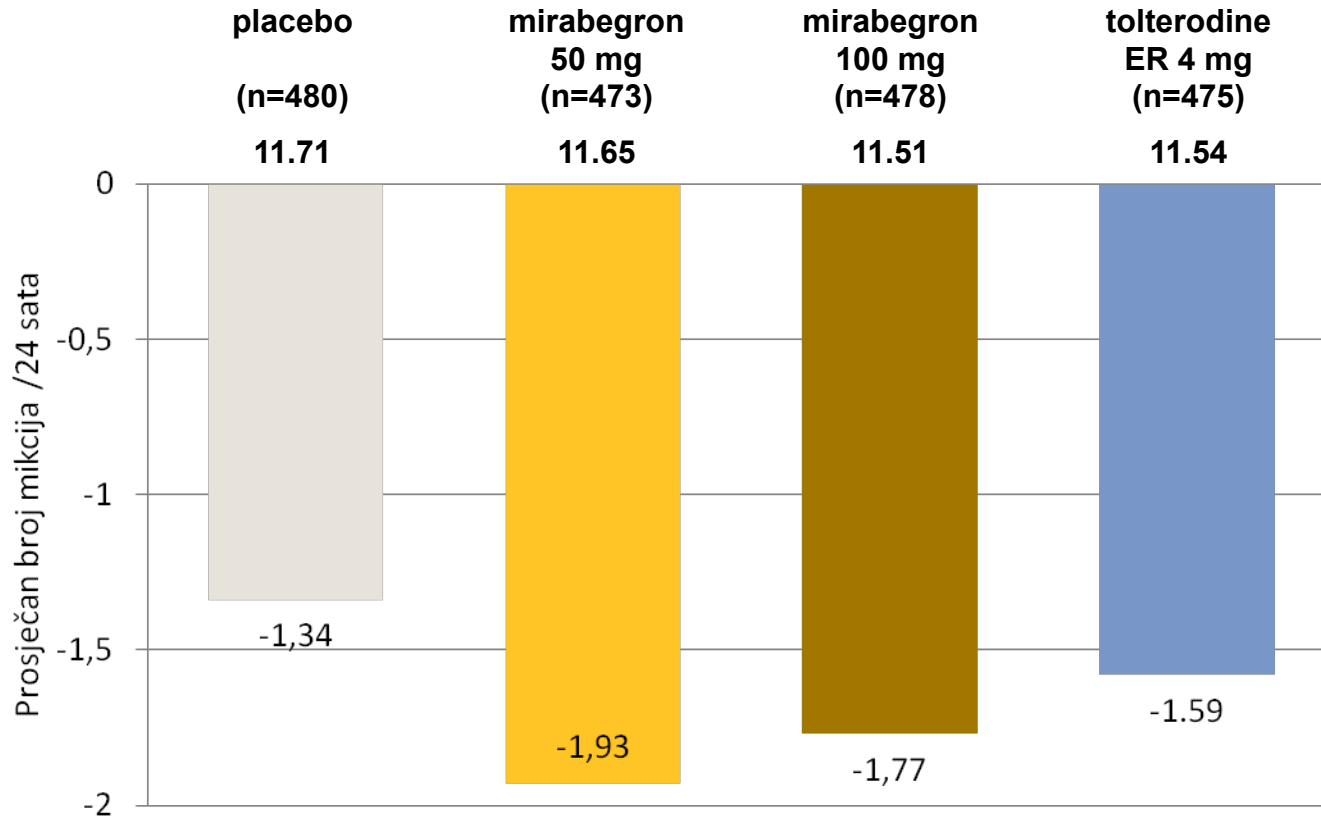
# Ispitanici

	1.	2.	3.
<b>Tip prekomjerno aktivnog mjehura (n[%])</b>			
Urgentna inkontinencija	756 (39.7%)	377 (29.7%)	437 (34.9%)
Mješoviti	431 (22.6%)	487 (38.3%)	409 (32.7%)
Učestalost	719 (37.7%)	406 (32.0%)	405 (32.4%)
<b>Prethodne operacije zbog PAM-a (n[%])</b>			
Prethodna farmakoterapija zbog PAM-a (n[%])	100 (5.2%)	148 (11.7%)	108 (8.6%)
<b>Trajanje simptoma PAM-a (mjeseci)</b>			
X (SD)	79.3 (91.70)	89.2 (104.03)	94.1 (103.59)
<b>Broj epizoda inkontinencija/ 24 sata</b>			
FAS-I	n=1165	n=933	n=773
X	2.75	2.84	2.53
<b>Prosječan broj mikturija /24 sata</b>			
X (SD)	11.60 (2.902)	11.65 (3.372)	11.61 (3.075)
<b>Prosječan izmokreni volumen pri mikturiji (mL)</b>			
X (SD)	158.6 (54.56)	157.0 (59.13)	162.8 (55.60)

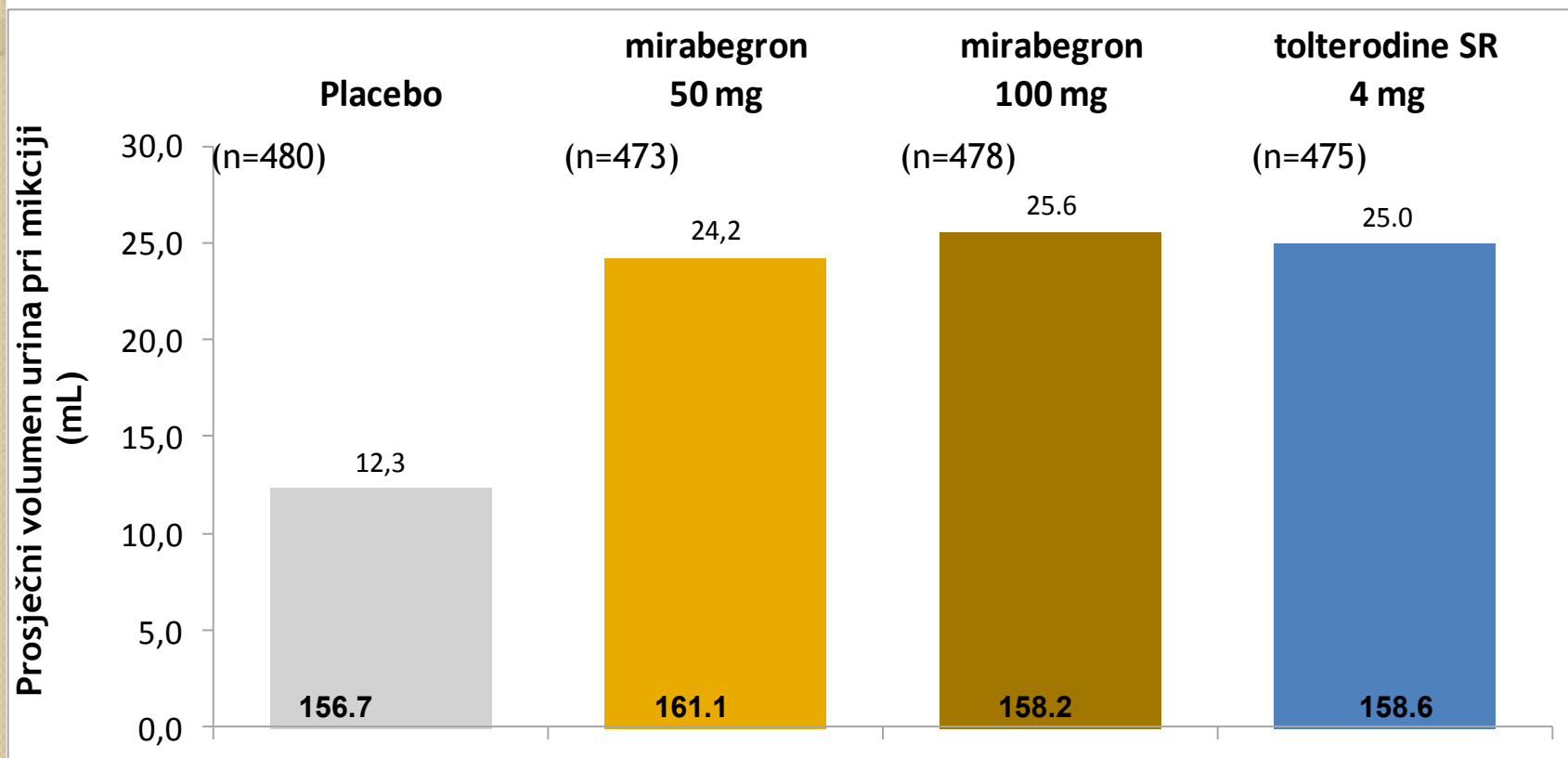
# Rezultati: prosječan broj inkontinencija /24 sata



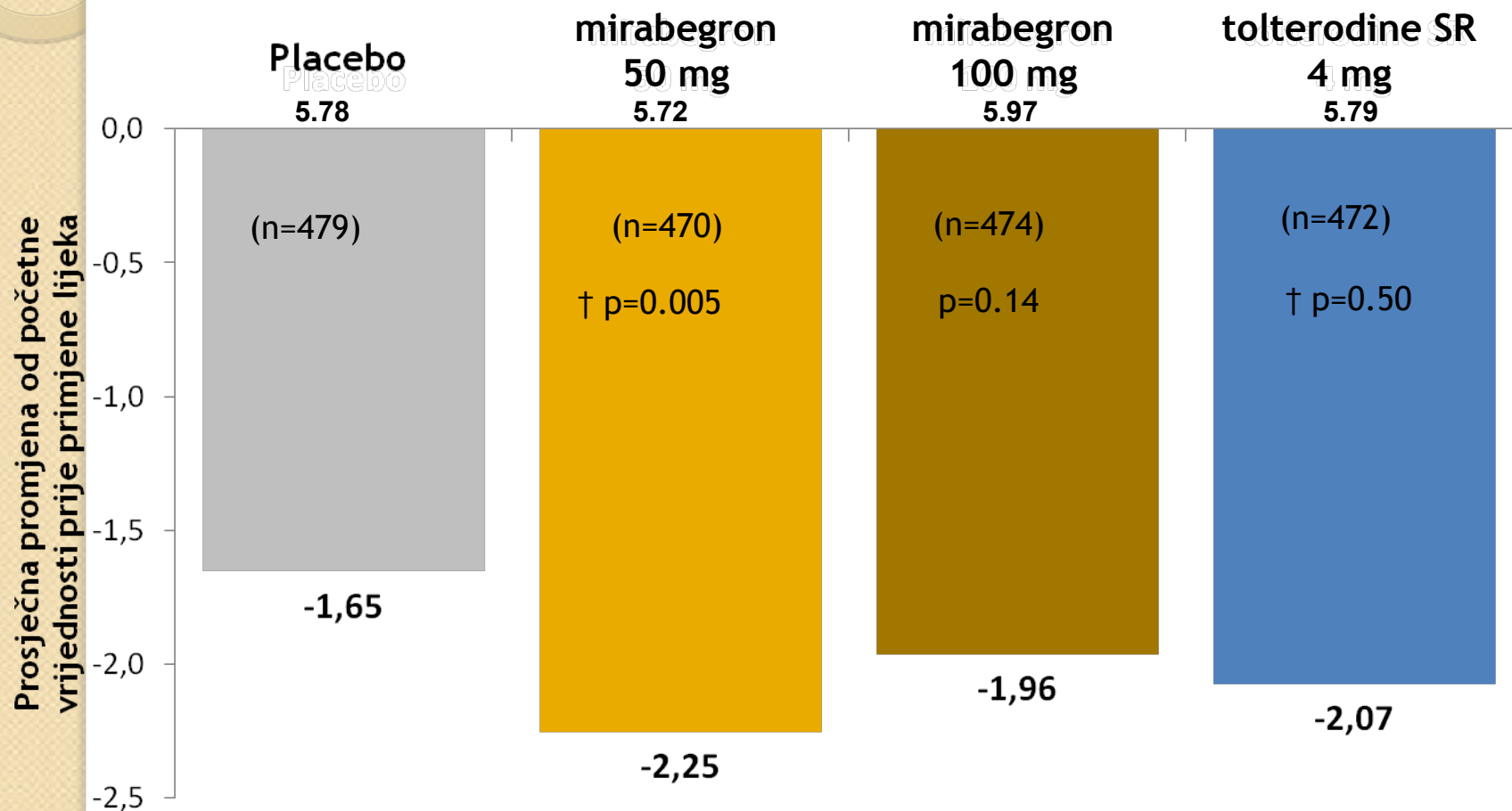
# Rezultati: prosječan broj mikcija /24 sata



# Prosječan volumen urina pri mikciji

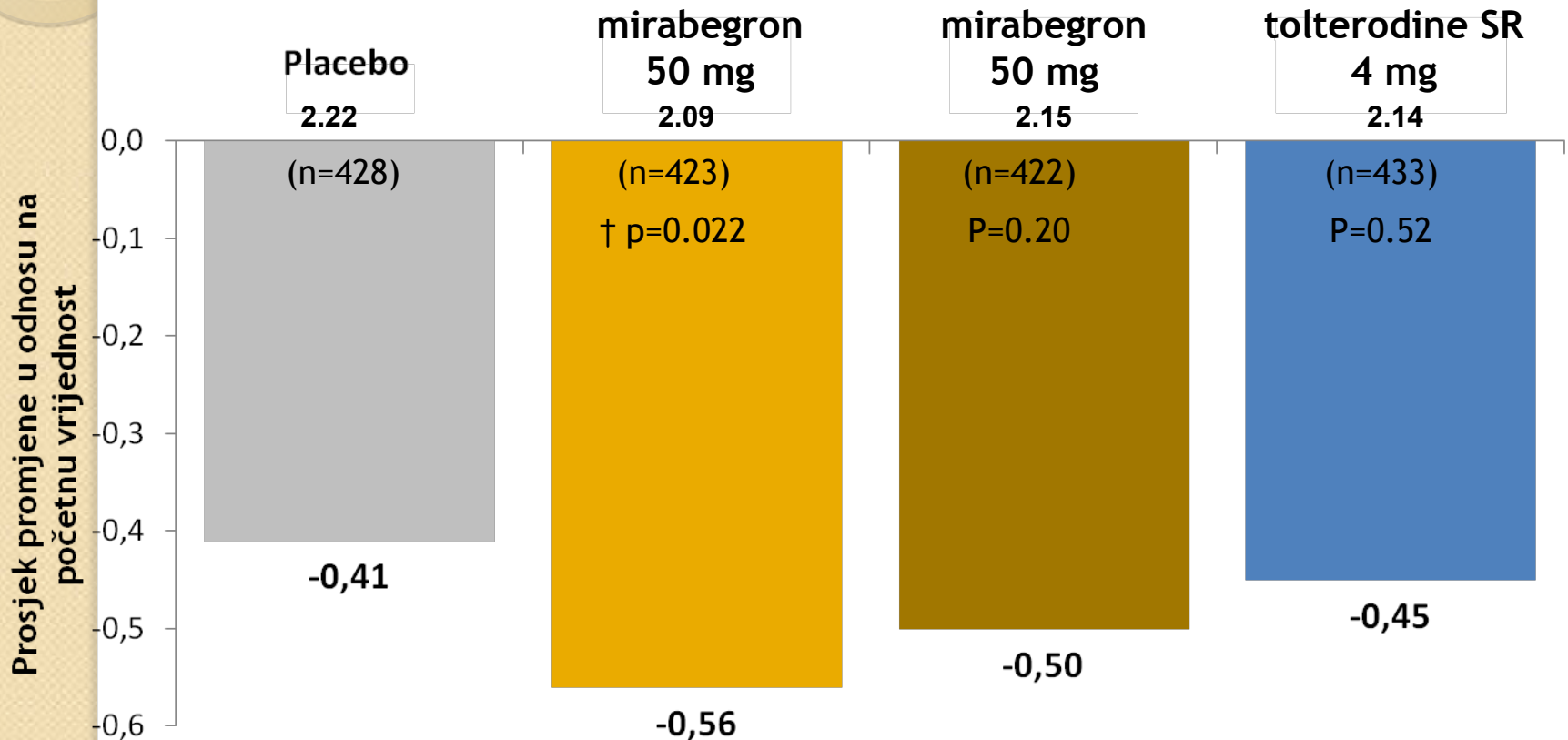


# Mirabegron 50mg znatno smanjuje broj urgencija 3. i 4. stupnja u 24 sata



## Promjene u nokturiji:

# Mirabegron znatno smanjuje učestalost epizoda nokturije



# Kvaliteta života

	PLACEBO	MIRABEGRON 50mg	MIRABEGRON 100mg
Broj (%) pacijenata bez inkontinencije na kraju istraživanja	118 (40,5%)	132 (45,1%)	123 (43,8%)
Broj pacijenata (%) s 50%-tnim smanjenjem u broju inkontinencija na kraju istraživanja	175 (60,1%)	211 (72%)	190 (67,6%)
Poboljšanje kvalitete života	OAB-q, Patient Perception of Bladder Condition, TS-VAS		
Pacijentovo zadovoljstvo liječenjem (promjena u odnosu na početnu vrijednost)	1,90	2,60	2,70
Poboljšanje u pacijentovoj percepciji o stanju mjehura u odnosu na početak istraživanja	-0,8	-1,0	-1,1

# Podnošljivost mirabegrona

Nuspojave (%)	Placebo (n=494)	Mirabegron		Tolterodine SR 4 mg (n=495)
		50 mg (n=493)	100 mg (n=496)	
Hipertenzija	38 (7.7)	29 (5.9)	27 (5.4)	40 (8.1)
Nazofaringitis	8 (1.6)	14 (2.8)	14 (2.8)	14 (2.8)
Suhoća ustiju	13 (2.6)	14 (2.8)	14 (2.8)	50 (10.1)
Glavobolja	14 (2.8)	18 (3.7)	9 (1.8)	18 (3.6)
Influenca	8 (1.6)	11 (2.2)	10 (2.0)	7 (1.4)
Infekcija mokraćnog sustava	7 (1.4)	7 (1.4)	9 (1.8)	10 (2.0)
Konstipacija	7 (1.4)	8 (1.6)	8 (1.6)	10 (2.0)

# Kardiovaskularna sigurnost

<b>SAF n, (%)</b>	<b>mirabegron 50 mg (n=812)</b>	<b>mirabegron 100 mg (n=820)</b>	<b>tolterodine ER 4 mg (n=812)</b>
Prolongacija QTc intervala	<b>3 (0.4)</b>	<b>2 (0.2)</b>	<b>3 (0.4)</b>
Hipertenzija*	<b>89 (11.0)</b>	<b>83 (10.1)</b>	<b>86 (10.6)</b>
Srčana aritmija	<b>32 (3.9)</b>	<b>34 (4.1)</b>	<b>49 (6.0)</b>
Retencija urina	<b>1 (0.1)</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>3 (0.4)</b>
Akutna urinarna retencija	<b>0</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>1 (0.1)</b>
Hipersenzitivnost	<b>45 (5.5)</b>	<b>44 (5.4)</b>	<b>42 (5.2)</b>
Sinkopa / napadaj	<b>1 (0.1)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0.1)</b>
Hepatotoksičnost	<b>17 (2.1)</b>	<b>19 (2.3)</b>	<b>15 (1.8)</b>

\*Figure based on the hypertension SMQ ; AE=adverse event; ER=extended release; SAF=safety analysis set; Chapple et al, *Eur Urol* 2012

# Zaključci

- Mirabegron može biti primarni izbor u liječenju inkontinencije
- Mirabegron je učinkovit u bolesnika koji su prekinuli antimuskarinsko liječenje PAMM-a zbog nedovoljne učinkovitosti ili podnošljivosti
- Mirabegron je po učinkovitosti sličan antimuskarinicima, a po podnošljivosti placebo

# Zaključci

- Dugoročna sigurnost i tolerancija mirabegrona za liječenje PAMM-a
- Mirabegron se dobro podnosi u razdoblju od 12 mjeseci
- Učestalost suhoće usta, nuspojave tipične za antimuskarinike, je 3 puta veća za tolterodine nego mirabegron
- Mirabegron je pokazao poboljšanje u najvažnijim parametrima PAMM-a s učinkovitošću sličnom tolterodinu

# Hvala na pažnji

## Doziranje

- **Betmiga™ (mirabegron)** - preporučena dnevna doza iznosi **50mg jedanput na dan neovisno o obroku**
- Doza od 25mg se preporuča kod posebne populacije bolesnika\* (oštećena bubrežna ili jetrena funkcija, s ili bez primjene snažnih inhibitora CYP3A)

## Terapijske indikacije

- Simptomatsko liječenje **urgencije, povećane učestalosti mokrenja i/ili urgentne inkontinencije** koja se javlja u odraslih bolesnika sa sindromom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura
- Kontraindikacije: preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari\*

\*Betmiga™ Sažetak opisa svojstava lijeka

