



AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE SEÇİCİ BETA-3 ADRENERJİK AGONİZMA: MİRABEGRON'UN ETKİNLİK, GÜVENLİK VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Dr. Ahmet KARAKEÇİ

Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Burhan COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Kadir ÖNEM

Medical Park Samsun Hastanesi ve Liv Hospital Topkapı

Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Santa  Farma İlaç'ın katkılarıyla...

AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE SEÇİCİ BETA-3 ADRENERJİK AGONİZMA: MİRABEGRON'UN ETKİNLİK, GÜVENLİK VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Dr. Ahmet KARAKEÇİ

Fırat Üniversitesi Hastanesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Burhan COŞKUN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Kadir ÖNEM

Medical Park Samsun Hastanesi ve Liv Hospital Topkapı

Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden ‘AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE SEÇİCİ BETA-3 ADRENERJİK AGONİZMA: MİRABEGRON’UN ETKİNLİK, GÜVENLİK VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ Kılavuzu 2026 ’’ isimli bilgilendirme kitapçığı meslektaşlarımız üroloji uzmanları ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Kontinans’ta “Nöroüroloji Kitabı”, Endoüroloji’de “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Üroloji Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını” Nöroüroloji’de “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Ürokinami El Kitabı”, “Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler”, Rekonstrüktif Cerrahi’de “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Uretra Darlıklarına Yaklaşım”, Androloji’de “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri”, “Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi”, “Tribulus Terrestris (TT)’in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım”, “Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu”, “Rosgenyl Man’ın Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi” “Sorularla Tadalafil”, Üroonkoloji’de, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”,

“Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu”, “Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Kılavuzu”, “Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu”, “Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar “Üroonkoloji Operatif Atlas “,”Pediatrik Üroloji’de “Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı”, Genel Üroloji’de “BNO 1045’in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı “,”Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?”, “Genital Sığıl Kılavuzu”, “Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri”, “Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri”, “Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi”, “Ürolojik Aciller”, 2014,2015,2016,2017,2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022 , “Ürolojide Ameliyat Notları”, “Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi”, “Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı kitaplarını kullanıma sunmuştur.

‘AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE SEÇİCİ BETA-3 ADRENERJİK AGONİZMA: MİRABEGRON'UN ETKİNLİK, GÜVENLİK VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ Kılavuzu 2026” kitapçığı Dr. Ahmet Karakeçi, Dr. Burhan Coşkun, Dr. Kadir Önem ve Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız üroloji uzmanları ve tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Nurettin Cem Sönmez

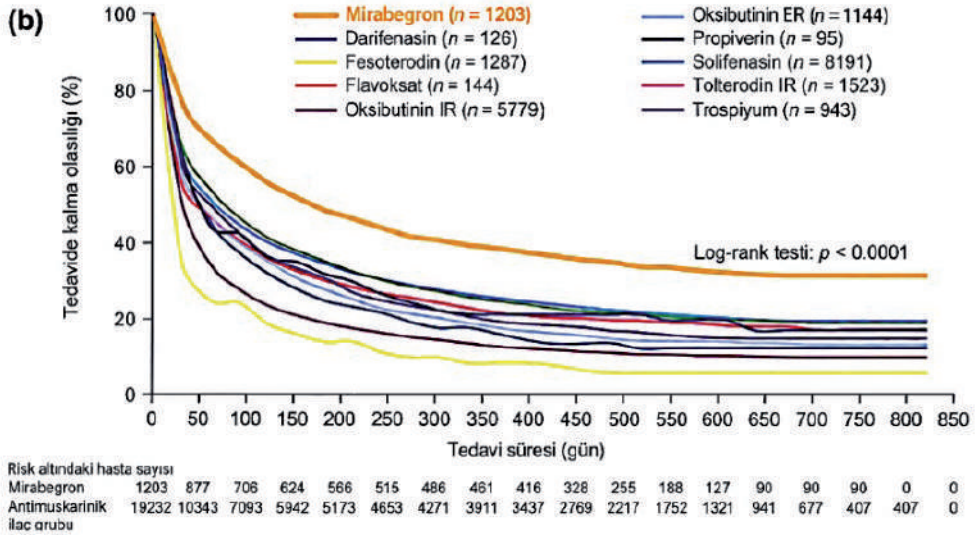
Türk Üroloji Derneği Başkanı

AŞIRI AKTİF MESANE TEDAVİSİNDE SEÇİCİ BETA-3 ADRENERJİK AGONİZMA: MİRABEGRON'UN ETKİNLİK, GÜVENLİK VE KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

1. GİRİŞ VE PATOFİZYOLOJİ

Aşırı aktif mesane (AAM); kanıtlanmış bir enfeksiyon veya başka belirgin bir patoloji bulunmaksızın, gündüzleri idrara çıkma sıklığında artış ve noktüri ile seyreden, idrar kaçırmaya olsun ya da olmasın “idrara yapma aciliyeti” (urgency) ile tanımlanan, rahatsızlık verici bir depolama semptomları sendromudur. 2008 yılında küresel AAM prevalansının %10,7 olduğu; 2018 yılına gelindiğinde ise dünya genelinde yaklaşık 546 milyon kişinin AAM'den etkilendiği bildirilmiştir¹.

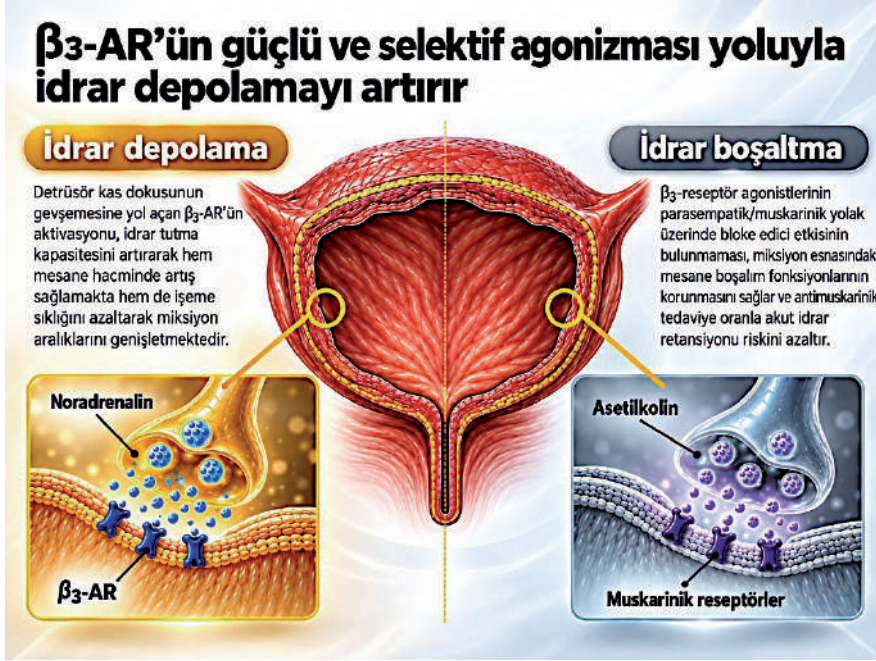
Güncel farmakolojik tedavi, antimuskarinik ajanları ve β -3 adrenoreseptör agonistlerini içermektedir. Bununla birlikte, beklenen etkinliğin sağlanamaması ve düşük tolerabilite profilinin yol açtığı yan etkiler, antimuskarinik tedaviye uyumu olumsuz etkilemekte ve ilacı bırakma oranlarını artırmaktadır. 2010 yılından önce yayımlanan literatürün sistematik bir incelemesi, 12 haftalık klinik çalışmalarda tedaviyi bırakma oranlarının %31'e, 4 yıllık takiplerde ise hastaların %91'e ulaştığı görülmüştür. En sık bildirilen yan etki olan ağzı kuruluğu sıklıkla tedaviyi bırakma nedeni olarak gösterilmektedir.^{2, 3, 4}



Şekil 1: Antimuskarinikler ile Mirabegron'un kesilme süresi karşılaştırması⁵

Bu retrospektif gözlemsel çalışmada, Mirabegron ile tedavide kalıcılık, diğer antimuskariniklerin her biriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.⁵

Mirabegron (Beta-3 Adrenerjik Reseptör Agonizması ve Detrüsör Relaksasyon Etki Mekanizması): Adenil siklaz enziminin stimülasyonu, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeylerinde artışa yol açar. Eşzamanlı olarak potasyum (K^+) kanallarının aktivasyonu ile hücre zarında hiperpolarizasyon şekillenir. Bu iki hücresel mekanizma sinerjik olarak mesane düz kas dokusunu gevşeterek; miksiyon basıncında, işeme sonrası kalan idrar hacmi (PVR) veya işeme kasılmasında incelenen hasta gruplarında işeme parametrelerini genellikle klinik açıdan anlamlı ölçüde etkilemeden mesane kapasitesinin artmasını sağlar.⁶

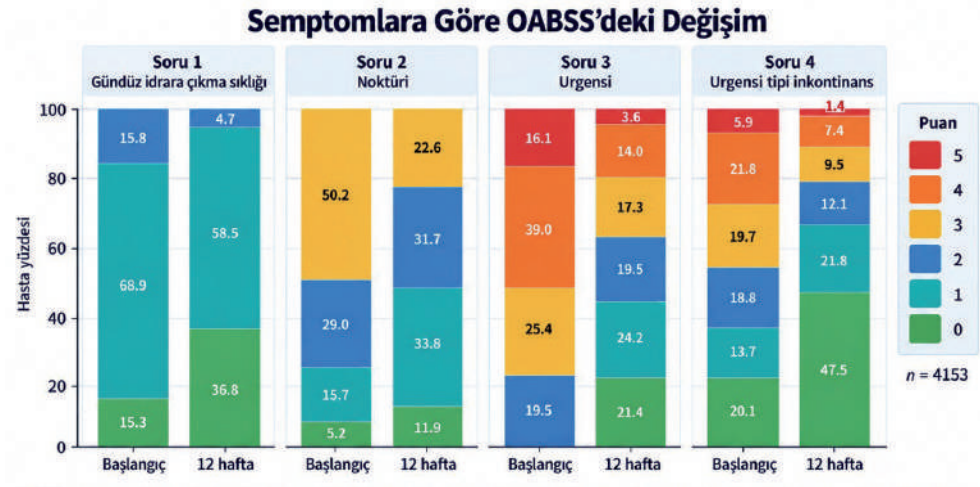


Şekil 2: Beta-3 Adrenerjik Reseptör Agonizmasının İdrar Depolama ve Boşaltma Mekanizması

2. ERİŞKİN ETKİNLİK VERİLERİ VE ANTİKOLİNERJİK KARŞILAŞTIRMASI

Avrupa, Avustralya ve Kuzey Amerika’da yürütülen üç önemli, geniş ölçekli, çok merkezli, randomize ve çift kör Faz III çalışmasında (SCORPIO, ARIES ve CAPRICORN), 12 hafta boyunca mirabegron tedavisi alan hastalarda, plasebo grubuna kıyasla idrara çıkma sıklığı, sıkışma tipi inkontinans ve sıkışma hissi (urgency) açısından anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir.⁷⁻⁹

Başka bir çalışmada 12 haftalık tedavi sonrasında hekimler, hastaların %80,7’sinde mirabegronu “etkili” olarak değerlendirmiş; hastaların %63,6’sı ortalama OABSS değerinde başlangıca kıyasla üç puanlık minimal klinik açıdan önemli değişikliğe ulaşmıştır.¹⁰



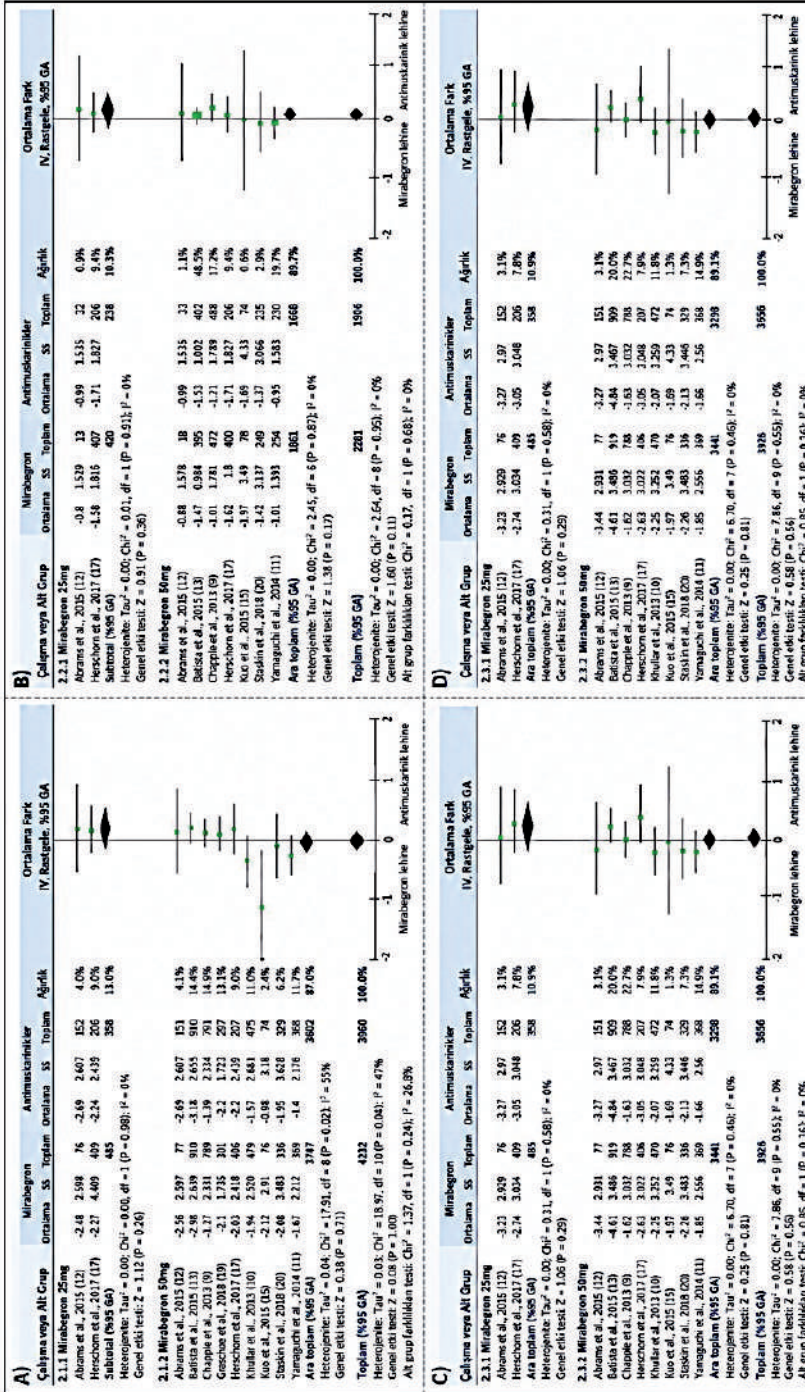
Şekil 3: Semptomlara Göre OABSS'deki Değişim

Aşırı Aktif Mesane sendromu tedavisinde beta-3 adrenerjik reseptör agonisti olan Mirabegron ile Antikolinerjik ilaçların (Tolterodin, Solifenasin vb.) etkililik, güvenlik ve tedaviye uyum oranlarını karşılaştırıldığı bir sistematik derleme ve meta-analizde; iki grup arasında benzer etkililik ve tedavi uyumu saptanmıştır. Bununla birlikte Mirabegron; özellikle ağız kuruluğu ve gastro-intestinal yan etkiler başta olmak üzere daha düşük toplam yan etki profili ile antimuskarinik ilaçlara kıyasla daha tolerabl bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.¹¹

3. ÖZEL POPÜLASYONLARDA KULLANIM

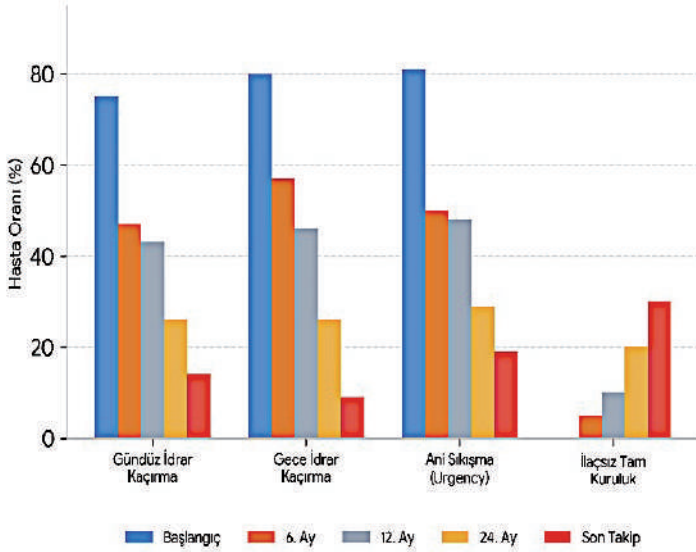
- Çocuklarda Mirabegron Kullanımı

- Standart antimuskarinik tedavilere dirençli veya bu ilaçları tolere edemeyen idiyopatik AAM çocuklarda mirabegron kullanımının güvenilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda; mirabegron monoterapisinin gündüz idrar kaçırma, sık idrara çıkma ve sıkışma gibi nesnel ve öznel işeme parametrelerinde yüksek oranda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Tedaviye uyumun yüksek olduğu belirlenirken, gözlemlenen yan etkilerin genellikle hafif düzeyde kaldığı ve kardiyovasküler değişikliklerin ya da ilacı bırakmayı gerektirecek



Şekil 4: Mirabegron ve Antimuskariniklerin Etkinlik Sonuçlarını Gösteren Meta-Analiz Grafiği (A) 24 saatteki idrar yapma sayısı, (B) Sıkışma tipi inkontinans atakları, (C) Ani idrar yapma isteği (urgency); (D) idrar kaçırma atakları 11

ciddi durumların son derece nadir görüldüğü saptanmıştır. Bu veriler Mirabegronun konvansiyonel tedavilerin yetersiz kaldığı çocuk hastalarda güvenli, etkili ve tolere edilebilir bir alternatif olduğunu göstermektedir.¹²



Parametreler	MAC Öncesi VUD	MAC Sonrası İlk VUD	MAC Sonrası Son VUD
Detrüsör Aşırı Aktivitesinden (DO) Etkilenen Hasta Sayısı			
DO yok	10	22	16
p det <40 cm H ₂ O seviyesinde DO	9	8	10
p det ≥40 cm H ₂ O seviyesinde DO	12	1	5
Vezikoureteral Reflü (VUR) Olan Hasta Başına Böbrek Ünitesi Sayısı			
0	26	30	29
1	3	0	1
2	2	1	1
Ürodinami sırasında inkontinans olan hasta sayısı	20	12	13
Medyan sistometrik kapasite (ml)	250	325*	340*
Beklenen Mesane Kapasitesine (EBC) Göre Hasta Sayısı			
Mesane Kapasitesi < EBC'nin %65'i	7	0	4
Mesane Kapasitesi EBC'nin %65-150'si	21	27	24
Mesane Kapasitesi > EBC'nin %150'si	3	4	3
Medyan dolum sonu detrüsör basıncı (cm H ₂ O)	22	7*	13*
Dolum Sonu Detrüsör Basıncı Yüksekliği			
Dolum sonu p det ≥20 cm H ₂ O olan hasta sayısı	20	4	10
Medyan kompliyans (ml/cm H ₂ O)	12	41*	31*
Dolum sırasında medyan maksimum p det (cm H ₂ O)	36	13*	15*
Maksimum Dolum Basıncı Yüksekliği			
Maksimum dolum p det ≥20 cm H ₂ O olan hasta sayısı	29	11	12

AÇIKLAMALAR VE KISALTMALAR

* MAC öncesi VUD değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gösterir (p < 0.05).

MAC: Mirabegron-Antikolinergik Kombinasyonu | VUD: Video Ürodinamik Çalışma | DO: Detrüsör Aşırı Aktivitesi | VUR: Vezikoureteral Reflü | EBC: Beklenen Mesane Kapasitesi | p det: Detrüsör Basıncı

Şekil 5: Semptom Seyri ve Takip Oranları (%)¹³

Antikolinerjik veya botulinum toksini tedavilerine yetersiz yanıt veren veya yan etkiden dolayı kullanamayan detrüsor aşırı aktiviteli çocuklarda Mirabegron ve antikolinerjik kombinasyon (MAC) tedavisinin uzun dönemdeki etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği retrospektif çalışmalarda, MAC tedavisinin başlatılmasından sonra mesane kapasitesi, kompliyansı ve maksimum detrü-sör basıncı gibi videoürodinamik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Ortanca 33 aylık ürodinamik ve 43 aylık semptomatik takip süreçlerinde hastaların çoğunda bu olumlu etkilerin ve semptomatik rahatlamanın devam ettiği, yan etkilerin ise son derece minimal olduğu görülmüştür.¹³⁻¹⁵

- *Mirabegron'un Yaşlılarda Kullanımı*

AAM hastalarında yüksek antikolinerjik yük önemli bir endişe kaynağıdır. Bunun nedeni, AAM'de birinci basamakta kullanılan antikolinerjik ilaçların bazı- larının en yüksek antikolinerjik yük skorlarına sahip olmasıdır. Ayrıca AAM'li birçok hastada, antikolinerjik özelliklere sahip olabilecek başka ilaçların da kullanıldığı komorbid durumlar bulunmaktadır. AUGS (Amerikan Urojinekoloji Derneği) de genel antikolinerjik yükü azaltmak için tüm antikolinerjik ilaçların en düşük etkili dozda kullanılmasını önermektedir. Ayrıca, özellikle yüksek risk altındaki hastalar için kümülatif yüke katkıda bulunmayan ilaçlar değerlendirilmelidir. Ürodinamik, Kadın Pelvik Tıbbı ve Ürogenital Rekonstrüksiyon Derneği (SUFU) komite raporunda, mevcut araştırmaların toplamının 3 ay veya daha uzun süre antikolinerjik AAM ilacı kullanımıyla ilişkili yeni gelişen demans riskinde bir artışa işaret ettiği belirtilmiştir.¹⁶

80 yaş ve üzerindeki yüksek oranda komorbidite ile çoklu ilaç kullanımına sahip AAM hastalarında beta-3 adrenerjik reseptör agonisti olan mirabegronun (50mg/gün) etkinliği ve güvenilirliği 12 hafta boyunca değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda Antikolinerjik ilaçların aksine, mirabegron tedavisi süresince Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skorlarında herhangi bir bozulma veya gerileme yaşanmamıştır. Kalp hızında (0,5 atım/dk) değişim ve QT aralığında klinik olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. İşeme sonrası kalan idrar miktarında veya maksimum akış hızında (Qmax) olumsuz bir değişiklik

ya da idrar retansiyonu (idrar takılması) vakası bildirilmemiştir. Aşırı Aktif Mesane Semptom Skorunda (OABSS) ve Uluslararası Prostat Semptom Skorunun (IPSS) toplam, depolama, işeme ile yaşam kalitesi (QOL) alt boyutlarında sağlanan anlamlı iyileşmelerin yanı sıra, idrar semptomlarının düzelmesine bağlı olarak hastaların sosyal aktiviteleri ile hareketliliklerinin artması sayesinde VES-13 kırılma noktası skorlarında da 8. ve 12. haftalarda belirgin bir düşüş elde edilmiştir.¹⁷

4. MİRABEGRON VE DİĞER İLAÇ KOMBİNASYONLARI

Diğer Antimuskariniklerle Kombinasyon

Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Solifenasin ve Mirabegron Kombinasyonu:

SYNERGY Çalışması (Faz III): Solifenasin (5 mg) ve mirabegronun (25 mg ve 50 mg) farklı doz kombinasyonları; her iki ajanın monoterapileri ve plasebo ile 12 hafta boyunca doğrudan karşılaştırılmıştır.¹⁸

BESIDE Çalışması (Faz IIb): 4 haftalık solifenasin (5 mg) monoterapisine yanıt vermeyen inkontinans hastalarında; solifenasin 5 mg'a mirabegron eklenmiş (4 hafta 25 mg, ardından 50 mg'a yükseltilecek) ve bu kombinasyon, solifenasin 5 mg ve 10 mg monoterapileriyle kıyaslanmıştır.¹⁹

Sonuç: 12 haftalık tedavi süreci sonunda solifenasin + mirabegron kombinasyonu, solifenasin 5 mg monoterapisine kıyasla **günlük inkontinans epizot sayısı** ve **miksiyon sıklığında** istatistiksel olarak daha üstün bir iyileşme sağlamıştır

A) EAU Kadın AÜSS Kılavuzu (2026)

Genel Antikolinerjik Yetersizliği: Solifenasin 5 mg ile yetersiz tedavi gören hastalarda, solifenasin dozunun artırılmasından ziyade mirabegron eklenmesi daha faydalı olabilir. (Öneri Gücü: Zayıf, Kanıt Düzeyi: 1b).²⁰

B) AUA/SUFU İdiyopatik OAB Kılavuzu (2024)

Farklı İlaç Sınıflarının Kombinasyonu: Tek ilaçla yeterli yanıt alınamayan OAB hastalarında, antimuskarinik ve beta-3 agonisti gibi farklı sınıftan bir ilacın eklenmesi önerilir. (Öneri Gücü: Koşullu / Conditional, Kanıt Düzeyi: Grade B).²¹

C) EAU Erkek AÜSS Kılavuzu (2026)

Klinik Veri ve Algoritma: 25 mg Mirabegron + 5 mg Solifenasin kombinasyonunun semptomlar ve yaşam kalitesinde ek iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Yan etki sıklığı, kombinasyon grubunda %40, mirabegron 25 mg monoterapisi grubunda %32 olarak bildirilmiştir ve post-void rezidüel (PVR) idrar miktarında hafif artış bildirilmiştir.²²

Alfa-adrenoreseptör blokör ile kombinasyon

Alfa-adrenoreseptör blokörü tedavisine rağmen AAM depolama semptomları devam eden benign prostat hiperplazisi (BPH) hastalarında, tedaviye 50 mg mirabegron eklenmesinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Yapılan değerlendirmelerde, mirabegron eklenen grupta toplam IPSS skorlarında, depolama semptom alt skorlarında, yaşam kalitesi (QoL) düzeyinde ve OABSS (özellikle sıkışma ve gece idrara çıkma) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme sağlanmışken Maksimum idrar akım hızı ve PVR üzerinde olumsuz bir değişim veya akut idrar retansiyonu gibi ciddi yan etkiler gözlenmemiştir.²³

BPH ve AAM kaynaklı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan erkek hastalarda alfa-1 blokör + mirabegron ile alfa-1 blokör + antimuskarinik kombinasyon tedavilerinin güvenlik ve etkinlik profillerinin karşılaştırıldığı 24 randomize klinik çalışmanın sonuçlarına göre; her iki kombinasyon grubu arasında günlük işeme, inkontinans ve sıkışma sayıları ile OABSS ve IPSS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Güvenlilik parametrelerinde (tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler, üriner retansiyon ve maksimum idrar akış hızı – Q-max) mirabegron kombinasyonu lehine; işeme sayısı gibi bazı etkinlik parametrelerinde ise antimuskarinik kombinasyonu lehine sayısal üstünlükler gözlenmiş olsa da, her iki tedavi seçeneğinin klinik uygulamada benzer güvenlik ve etkinlik sergilediği sonucuna varılmıştır.²⁴

PVR >150 mL Olan Erkek Hastalarda Tedavi Yaklaşımı

EAU 2026 Erkek AÜSS Kılavuzu, başlangıç PVR >150 mL olan erkeklerde antimuskarinik OAB ilaçlarının kullanılmamasını açıkça önermektedir (Öneri

Gücü: Zayıf). Güvenlilik ve düşük akut üriner retansiyon (AUR) verileri yalnızca başlangıç PVR'si <150 mL olan hastalardan gelmektedir. Alfa-1 Blokör + Anti-muskarinik Kombinasyonu: Başlangıç PVR >150 mL olan erkek hastalarda bu kombinasyon reçete edilmemelidir (Öneri Gücü: Zayıf). Retansiyon riskinin düşük olduğuna dair kanıtlar (Düzey 2) yalnızca PVR <150 mL olan gruplarla sınırlıdır.²²

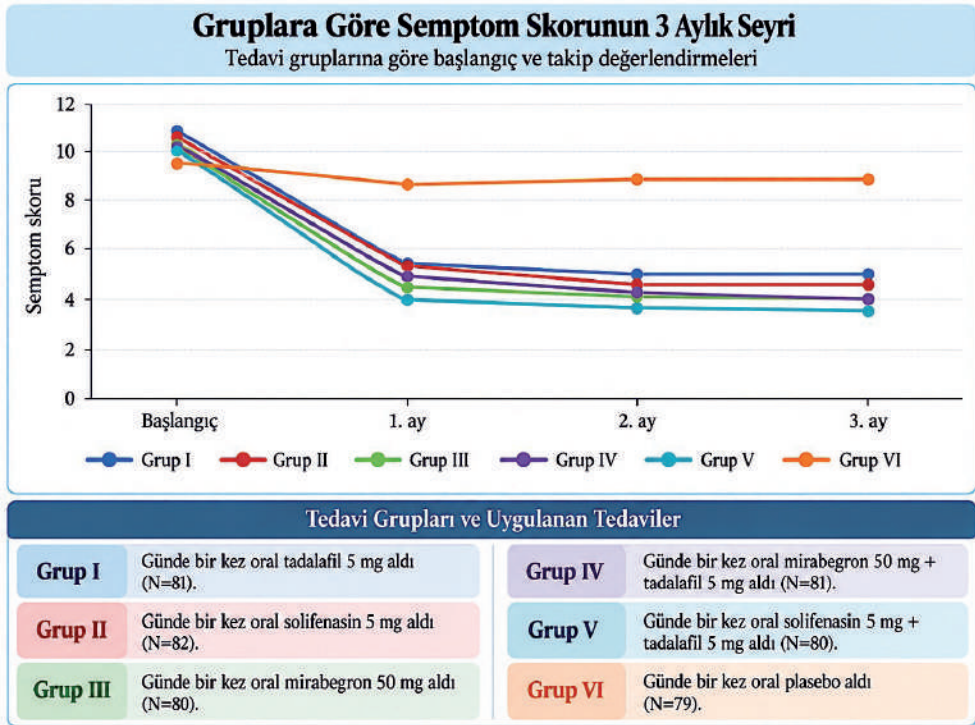
Mirabegron; mesane çıkış obstrüksiyonu (MÇO) ve AAM'si olan erkeklerde maksimum akım hızı (Q-max), detrüör basıncı ve mesane kontraktilite indeksi (BCI) incelenen hasta gruplarında genellikle klinik açıdan anlamlı olumsuz etki göstermemiştir. PVR üzerindeki genel değişimi oldukça küçüktür. Alfa blokör monoterapisine rağmen persistan depolama semptomları süren erkeklerde beta-3 agonisti eklenmesi önerilir (Öneri Gücü: Zayıf).²²

Tadalafil ile kombinasyon

Aşırı aktif mesane ve AÜSS tedavisinde Tadalafil + Mirabegron (ve Solifenasin) kombinasyonlarını inceleyen klinik çalışmalar; bu rejimin hem kadın hem de erkek hasta popülasyonlarında tekli tedavilere (monoterapi) kıyasla çok daha güçlü bir klinik etkinlik sunduğunu göstermektedir.^{23,24} Detrüör aşırı aktivitesi olan kadın hastalarda ve BPH kaynaklı AAM semptomları yaşayan erkeklerde yapılan prospektif ile gerçek dünya araştırmalarında; Tadalafil (5 mg) ve Mirabegron (50 mg) kombinasyonunun semptom skorlarında (OABSS, IPSS) ve yaşam kalitesi ölçeklerinde (QoL, N-QOL) istatistiksel olarak anlamlı üstünlük sağladığı kanıtlanmıştır.^{25,26}

Kombinasyon tedavisinin ürodinamik ve fonksiyonel parametreler üzerindeki olumlu etkileri de dikkat çekmektedir. Tadalafil ve Mirabegron birliğinde; sistometrik mesane kapasitesi ve mesane uyumunda (compliance) belirgin artış sağlarken, dolum fazındaki istemsiz detrüör kasılmalarını ve günlük idrar kaçırma/sıkışma ataklarını belirgin ölçüde azaltmaktadır.^{20, 21} En kritik klinik avantaj ise antimuskariniklerin aksine, Tadalafil'in pelvik kan akışını ve düz kas gevşemesini artırıcı etkisi sayesinde tedaviye eklenmesinin akut idrar retansiyonu ve yüksek PVR riskini önlemesidir.^{25, 27} Ayrıca erkek hastalarda sertleşme fonksiyonunda (IIEF-5) sağlanan anlamlı iyileşme, bu yaklaşımın çift yönlü bir tedavi başarısı sunduğunu ortaya koymaktadır.²⁶

Tedavinin biyofarmasötik, metabolik ve çevresel boyutunu inceleyen analitik çalışmalar ise bu klinik kullanımı bilimsel olarak desteklemektedir.²⁷ Geliştirilen HPLC-DAD ve spektrofotometrik yöntemler, Tadalafil'in tüm stres koşullarında yüksek stabilite gösterdiğini, Mirabegron'un ise asidik ve bazik hidroliz koşullarındaki bozunma ürünlerine rağmen nicel tayininin güvenle yapılabildiğini göstermiştir. Yeşil ve beyaz kimya ilkelerine uygun, sürdürülebilir analitik metotlarla doğrulan bu kombinasyon, Sitokrom P450 (CYP) enzim düzeylerindeki in silico ilaç etkileşimi (DDI) analizlerinde de negatif bir risk profili çizmiştir.²⁸ Tüm bu bulgular, Tadalafil ve Mirabegron'un metabolik düzeyde güvenle birlikte kullanılabileceğini ve klinik pratikte yüksek tolerabilite ile etkili bir çözüm sunduğunu doğrulamaktadır.



Şekil 6. Gruplara Göre Aşırı Aktif Mesane Semptom Skorunun 3 Aylık Seyri²⁵

5. KARDİYOVASKÜLER GÜVENLİK PROFİLİ VE KONTRENDİKASYONLAR

Farmakolojik mekanizma açısından mirabegron, geleneksel kardiyak beta-1 ve beta-2 reseptörlerinden farklı olarak beta-3 reseptör aktivasyonu üzerinden nitrik oksit (NO) / cGMP / PKG yolağını uyarır. Bu mekanizma; vazodilatasyon, miyokardiyal gevşeme, anti-fibrotik etki ve anti-hipertrofik koruma sağlayarak korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ve sol ventrikül hipertrofisi gibi kardiyovasküler hastalıklarda yeni bir terapötik potansiyel sunmaktadır. Preklinik çalışmalarda ve yüksek dozlu hemodinamik insan değerlendirmelerinde kardiyak indeks artışı, pulmoner vasküler dirençte düşüş ve sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme kaydedilmiştir. Standart klinik dozlarda (50 mg/gün) sol ventrikül kitlesinde belirgin bir değişim gözlenmese de, kronotropik baskılama yapmaksızın otonomik dengeyi ve NO yollarını düzenlemesi ilacın kardiyoprotektif etkisini desteklemektedir.²⁹

İlacın kardiyak güvenlik ve aritmojenik riski incelendiğinde; klinik dozlarda EKG üzerinde anlamlı bir QTc uzamasına veya Torsades de Pointes gibi ciddi aritmilere yol açmadığı, hatta terapötik dozun 6,5 katı yüksek dozlarda bile EKG değişimlerinin minimal kaldığı gösterilmiştir.²⁸ Ancak mirabegron, insan atriyal dokusunda dolaylı yoldan (beta-1 adrenerjik reseptörler üzerinden noradrenalin salınımını tetikleyerek) kasılma gücünü artırabilir; bu duruma bağlı olarak klinik kullanımda %2,9 - %3,8 oranında hafif çarpıntı ve AAM hastalarında ortalama 1 atım/dakikalık (genç/sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 6.7 atım/dakika) hafif nabız yükselmeleri görülebilmektedir.²⁵ Sonuç olarak standart 50 mg dozda kardiyovasküler açıdan genel olarak güvenli bir profil sergileyen mirabegron, doz bağımlı kan basıncı (yaklaşık 4 mmHg) ve nabız artışı riski nedeniyle şiddetli/kontROLSÜZ hipertansiyonu (sistolik ≥ 180 mmHg veya diastolik ≥ 110 mmHg) olan olgularda kontrendikedir ve 80 yaş üzeri ileri yaş hasta grubunda dikkatli takip gerektirmektedir.^{29,30}

Kaynaklar

1. Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1132-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09993.x. Epub 2011 Jan 13. PMID: 21231991.
2. Jiang YH, Kuo HC. Current optimal pharmacologic therapies for overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother.* 2023 Sep-Dec;24(18):2005-2019. doi: 10.1080/14656566.2023.2264183. Epub 2024 Jan 5. PMID: 37752121.
3. Sexton CC, Notte SM, Maroulis C, Dmochowski RR, Cardozo L, Subramanian D, Coyne KS. Persistence and adherence in the treatment of overactive bladder syndrome with anticholinergic therapy: a systematic review of the literature. *Int J Clin Pract.* 2011 May;65(5):567-85. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02626.x. PMID: 21489081.
4. Veenboer PW, Bosch JL. Long-term adherence to antimuscarinic therapy in everyday practice: a systematic review. *J Urol.* 2014 Apr;191(4):1003-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.046. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24140548.
5. Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, Khemiri A, Siddiqui E, Wagg A. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol.* 2017 Sep;72(3):389-399. doi: 10.1016/j.eururo.2017.01.037. Epub 2017 Feb 11. PMID: 28196724.
6. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *IDrugs.* 2010 Oct;13(10):713-22. PMID: 20878594.
7. 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. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23182126.
8. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, Stölzel M, Martin N, Gunther A, Van Kerrebroeck P. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β_3 adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013 Aug;82(2):313-20. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.077. Epub 2013 Jun 13. Erratum in: *Urology.* 2013 Dec;82(6):1457. PMID: 23769122.
9. Nitti VW, 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 Apr;189(4):1388-95. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23079373.
10. Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H, Kuroishi K. Safety and Effectiveness of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder in a Real-World Clinical Setting: A Japanese Post-Marketing Study. *Low Urin Tract Symptoms.* 2018 May;10(2):122-130. doi: 10.1111/luts.12148. Epub 2016 Nov 17. PMID: 27860325.
11. Sartori LGF, Nunes BM, Farah D, Oliveira LM, Novoa CCT, Sartori MGF, Fonseca MCM. Mirabegron and Anticholinergics in the Treatment of Overactive Bladder Syndrome: A Meta-analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2023 Jun;45(6):337-346. doi: 10.1055/s-0043-1770093. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37494577; PMCID: PMC10371066.
12. Franco-Buenaventura D, García-Perdomo HA. Safety and effectiveness of mirabegron for children and adolescents with refractory idiopathic overactive bladder for improving urinary symptoms: a systematic review. *Cent European J Urol.* 2024;77(2):206-212. doi: 10.5173/ceju.2023.237. Epub 2024 Feb 25. PMID: 39345308; PMCID: PMC11428357.
13. Taghizadeh AK, Clothier J, Page A, Manuele R, Wright A. Long-term efficacy of Mirabegron-antic-

- holinergic combination in paediatric neurogenic bladder. *J Pediatr Urol.* 2025 Apr;21(2):303-309. doi: 10.1016/j.jpuro.2024.12.003. Epub 2025 Jan 4. PMID: 39755508.
14. Page A, Wright A, Manuele R, Clothier J. 678 Use of Mirabegron in anticholinergic-resistant functional bladder overactivity (OAB) – medium/long term outcomes. *Archives of Disease in Childhood* 2023;108:A128.
 15. Tan DJY, Weninger J, Goyal A. Mirabegron in Overactive Bladder and Its Role in Exit Strategy After Botulinum Toxin Treatment in Children. *Front Pediatr.* 2022 Feb 18;9:801517. doi: 10.3389/fped.2021.801517. PMID: 35252075; PMCID: PMC8894583.
 16. Dmochowski RR, Newman DK, Rovner ES, Zilliox J, Malik RD, Ackerman AL. Patient and Clinician Challenges with Anticholinergic Step Therapy in the Treatment of Overactive Bladder: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2023 Nov;40(11):4741-4757. doi: 10.1007/s12325-023-02625-8. Epub 2023 Sep 19. PMID: 37725308; PMCID: PMC10567877
 17. Nakagomi H, Mitsui T, Shimura H, Ihara T, Kira S, Sawada N, Takeda M. Mirabegron for overactive bladder in frail patients 80 years or over (HOKUTO study). *BMC Urol.* 2022 Mar 21;22(1):40. doi: 10.1186/s12894-022-00989-7. PMID: 35313873; PMCID: PMC8939141.
 18. Herschorn S, Chapple CR, Abrams P, Arlandis S, Mitcheson D, Lee KS, Ridder A, Stoelzel M, Paireddy A, van Maanen R, Robinson D. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study). *BJU Int.* 2017 Oct;120(4):562-575. doi: 10.1111/bju.13882. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28418102.
 19. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronerio J, Mitcheson D, Herschorn S, Saleem T, Huang M, Siddiqui E, Stölzel M, Herholdt C, MacDiarmid S; BESIDE study investigators. 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 Jul;70(1):136-145. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.030. Epub 2016 Mar 8. PMID: 26965560.
 20. European Association of Urology. EAU Guidelines on Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2026.
 21. American Urological Association (AUA) / Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (SUFU). Diagnosis and Treatment of Non-Neurogenic Overactive Bladder in Adults: AUA/SUFU Guideline. Linthicum, MD: AUA; 2024.
 22. European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2026.
 23. Kwon SY, Park DJ, Seo YJ, Lee KS. Efficacy of adding mirabegron to alpha-adrenoreceptor blocker in patients with benign prostatic hyperplasia with persistent overactive bladder symptoms: A prospective study. *Investig Clin Urol.* 2020 Jul;61(4):419-424. doi: 10.4111/icu.2020.61.4.419. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32665999; PMCID: PMC7329635.
 24. Herschorn S, Tarcan T, Jiang YH, Chung E, Abdul Hadi F, Steup A, Sumarsono B. Safety and efficacy of an $\alpha 1$ -blocker plus mirabegron compared with an $\alpha 1$ -blocker plus antimuscarinic in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and overactive bladder: A systematic review and network meta-analysis. *Neurourol Urodyn.* 2024 Mar;43(3):604-619. doi: 10.1002/nau.25399. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38291827.
 25. Zeinelabden KM, Elsayed EA, Aziz M, Mamdoh H. Assessment of efficacy of mirabegron, solifenacin, tadalafil 5 mg and combination therapy in female patients with overactive bladder: a double blinded multicenter prospective placebo-controlled trial. *Minerva Urol Nephrol.* 2025 Jun;77(3):383-395. doi: 10.23736/S2724-6051.25.06129-4. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40265720.
 26. İnkaya A, Güngör HS. Real-world outcomes of tadalafil plus mirabegron combination therapy in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder symptoms: a retrospective cohort study. *Aging Male.* 2026 Dec 31;29(1):2650579. doi: 10.1080/13685538.2026.2650579. Epub 2026 Mar 25. PMID: 41879268.

27. Honda M, Kimura Y, Teraoka S, Kawamoto B, Morizane S, Hikita K, Takenaka A. Efficacy of Combination Treatment with Tadalafil and Mirabegron in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia Who Presented with Persistent Storage Symptoms After Tadalafil Monotreatment: A Prospective, Multicenter, Open-Labelled Study. *Yonago Acta Med.* 2022 Aug 4;65(3):231-237. doi: 10.33160/yam.2022.08.009. PMID: 36061573; PMCID: PMC9419226.
28. Aboras SI, Abdelhakim MR, Maher HM, Youssef RM. Cutting-edge assays for mirabegron and tadalafil combo therapy for benign prostatic hyperplasia; insilico kinetics approach; multi trait sustainability assessment. *BMC Chem.* 2025 May 23;19(1):140. doi: 10.1186/s13065-025-01497-z. PMID: 40410841; PMCID: PMC12101028.
29. Neo JE, Lui MK, Wong YW, Lee JC. The Treatment Response and Safety Profile for Mirabegron in Women With Overactive Bladder and Hypertension. *Cureus.* 2025 May 26;17(5):e84855. doi: 10.7759/cureus.84855. PMID: 40568251; PMCID: PMC12197316.
30. Andersson KE. Pharmacology: Cardiovascular effects of mirabegron. *Nat Rev Urol.* 2017 Oct;14(10):587-588. doi: 10.1038/nrurol.2017.113. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28695920.

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINLARI

1. Üriner Sistem Tas Hastalığının Tedavisi
2. Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi
3. Mesane Kanseri Güncelleme
4. Böbrek Kanseri Güncelleme
5. Testis Kanseri Güncelleme
6. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı
7. Uretra Darlıklarına Yaklaşım
8. Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı
9. Güncel Üroloji
10. Robotik Üroloji Güncelleme
11. Pratik Ürodinami
12. TÜAK/Türkiye ESRU Asistan El Kitabı 2.Baskı
13. Tıp Hukuku
14. Ürolojide Periooperatif Süreç Yönetimi
15. Çocuk Ürolojisi Güncelleme
16. Ürolojide Lazer Kullanımı
17. Üroonkoloji El Kitabı
18. Güncel Üroloji 2.Baskı
19. Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri
20. Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası
21. Üroonkoloji Operatif Atlas
22. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri
23. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı
24. Ürolojik Aciller
25. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 3. Baskı
26. Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu: Teshis ve Tedavi
27. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2022 baskısı
28. Prematür Ejakülasyon Kontrol ve Takip Algoritmi
29. Sorularla AAM ve Fesoterodin Tedavisi Hakkında Bilinmesi Gerekenler
30. Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri
31. Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler
32. Mesane Kanseri Intravezikal Tedaviler
33. Lokal İleri Evre Prostat Kanseri
34. Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi
35. Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biyopsi Kılavuzu
36. Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Fitoterapi
37. Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek Infertilitesindeki Yeri
38. Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?
39. Sorularla AAM Tedavisinde Oksibutinin Transdermal Flaster
40. Multiparametrik MRG/TRUS Füzyon Biyopsi Cihazları
41. Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi
42. Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar
43. Tribulus Terrestris (TT)'in Erektile disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı
44. Üroloji Pratiginde Florokinolonların Kullanım Endikasyonları, Yan Etkileri ve Riskleri (TÜD-2019)
45. Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde Intrakavernozal Prostoglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi
46. Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu
47. Nitrofurantoin: Eski Aktör Yeni Rol
48. Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler
49. Üroloji Pratiginde Fosfomisin Güncel Durumu (TÜD-2020)
50. Videolar Esliğinde Uretra Darlığı Cerrahi Tedavileri
51. Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Ürünlerinin Rolü
52. Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını
53. BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı
54. Rosgenyl Man'ın Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
55. Asistan Eğitimi ve Burs İmkanları Kılavuzu
56. Güncel Literatür Esliğinde (2021-2022) Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil
57. Benign Prostat Hiperplazisi Nedenli Alt Üriner Sistem Semptomları Tedavisinde Tadalafil
58. Sorularla Tadalafil
59. Fercyte Liquid'in Erkek Infertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi
60. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Cep Kılavuzları 2024
61. Cinsiyet Gelişim Bozuklukları
62. Renal Transplantasyon Cerrahisi
63. Tıp Fakültesi Öğrencileri için Üroloji Ders Kitabı 2. Baskı
64. Nöroüroloji
65. Güncel Üroloji Genişletilmiş ve Güncellenmiş 4. Baskı
66. İdrar pH Değeri Optimizasyonunun Üriner Sistem Taş Hastalığı Profilaksisindeki Rolü
68. BNO 1045 (Canephron Uno) Kullanımı: Lokalize Üriner Sistem Enfeksiyonu Tedavisinde Avrupa Üroloji Derneği Ürolojik Enfeksiyonlar Kılavuzu 2025 Eşliğinde Güncelleme
69. Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modellerinde Güncelleme
70. Avrupa Üroloji Derneği (EAU) Kılavuzları 2025 baskısı
71. Üroonkoloji El Kitabı 2. Baskı
72. Aşırı Aktif Mesane Tedavisinde Seçici Beta-3 Adrenerjik Agonizma: Mirabegron'un Etkinlik, Güvenlik ve Kombinasyon Tedavileri

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ BÜLTENLERİ

KB Kontinans ve Nöroüroloji Bülteni

Ürolojik Onkoloji Bülteni

Pediyatrik Üroloji Bülteni

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr