

Hypertensie: Mirabegron

5660

Afkorting: MD = mean difference.

Datum literatuursearch: 08-01-2021

CONCLUSIE

Er is geen bewijs voor een contra-indicatie. Er zijn geen studies die het verergeren van hypertensie door mirabegron onderzoeken. Daarnaast is in geen van de beschikbare systematische reviews en meta-analyses een verhoogd risico op het ontstaan van hypertensie gevonden ten opzichte van alternatieve therapie of placebo, in de geregistreerde dosering.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

In enkele studies lijkt er bij een hoge dosering van mirabegron (>100mg) wel een mogelijk effect op de bloeddruk te zijn, maar dit was ofwel een niet significant effect, of de bloeddrukstijgingen waren niet klinisch relevant volgens het kader. Bovendien, in Nederland is de maximum geregistreerde dosering 50 mg per dag.

Mirabegron wordt gebruikt bij urgency incontinentie. Het is een selectieve beta-3-agonist voor de receptoren op de blaas. Bij hogere doseringen verliest mirabegron zijn selectiviteit en kan ook beta-1-adrenoreceptoren activeren in het cardiovasculaire systeem. Dit kan mogelijk een verhoging van de bloeddruk geven. (Loh 2018)

In dit rapport zijn studies vanaf 2015 meegenomen in verband met de bestaande risico-analyse. De bestaande studies zijn echter niet opgenomen in het rapport in verband met het verschijnen van een meta-analyse (Sebastianelli 2018) die deze studies heeft verwerkt.

Klinische relevantie

Tijdens het beoordelen van dit rapport is er, indien vermeld, gekeken naar de mate van bloeddrukverandering. Volgens het kader zijn stijgingen van 10 mmHg (SBP) en 5 mmHg (DBP) klinisch relevant. In risicogroepen kan een stijging van 5 mmHg al klinisch relevant zijn. Voor dalingen van de bloeddruk worden waarden van 20 mmHg (SBP) en 10 mmHg (DBP) aangehouden.

PICO

P(atient)	Patiënt met hypertensie
I(ntervention)	Mirabegron
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op bloeddruk

Zoektermen:

PUBMED: mirabegron AND (hypertension OR blood pressure)

EMBASE: mirabegron AND (hypertension OR 'blood pressure') Filter: abstract +title.

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van mirabegron op het ontstaan van hypertensie of effect op de bloeddruk.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Wang J, Zhou Z, Cui Y, Li Y, Yuan H, Gao Z, Wu J. Meta-analysis of the efficacy and safety of mirabegron and solifenacin monotherapy for overactive bladder. 2019. <i>Neurourology and urodynamics</i>, 38(1), 22-30. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van 3 RCT's onder 2715 deelnemers, waarvan 1320 mirabegron gebruikten en 1395 solifenacine. • De MD voor hypertensie tussen mirabegron en solifenacine was 0.95 (95% BI 0.56-1.62 (P = 0.85)), dus niet statistisch significant verschillend. Opmerkingen SHB • Niet specifiek gekeken naar hypertensie in de voorgeschiedenis. • Solifenacine wordt niet in verband gebracht met hypertensie of verhoogde bloeddruk, dus risico mirabegron op basis van deze vergelijking ook niet verhoogd.
Chen HL, Chen TC, Chang HM, Juan YS, Huang WH, Pan HF, Lee HY. Mirabegron is alternative to antimuscarinic agents for overactive bladder without higher risk in hypertension: a systematic review and meta-analysis. 2018. <i>World journal of urology</i>, 36(8), 1285-1297. Systematische review en meta-analyse	Resultaten • Systematische review en meta-analyse waarin mirabegron met solifenacine (3 studies) of tolterodine (4 studies) werd vergeleken. • Mirabegron 60 mg gaf t.o.v. solifenacine 5 mg geen verhoogd risico op hypertensieve events. Optreden hypertensie: RR 0,97 (95% BI 0,57-1,664) Verskil SBP: MD 0,93 (95% BI -1,07-2,94) Verskil DBP: MD 0,00 (95%BI -0,81-0,81) • Mirabegron 50 mg gaf t.o.v. tolterodine 4 mg ook geen verhoogd risico op hypertensieve evtents. Optreden hypertensie: RR =1.01, 95% BI 0.75–1.35; Verskil SBP: MD = 0.54, 95% BI – 0.27 to 1.35; Verskil DBP: MD = – 0.36, 95% CI – 0.89 to 0.17 Verskil SBP tov placebo: MD =–0.98, 95% CI –1.98 to 0.01; Verskil DBP tov placebo: MD = – 0.42, 95% CI – 1.27 to 0.42. Opmerkingen SHB • Onduidelijk of er cardiovasculaire problemen waren in de voorgeschiedenis.
Sebastianelli A, Russo GI, Kaplan SA, McVary KT, Moncada I, Gravas S, Gacci M. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine. 2018. <i>International Journal of Urology</i>, 25(3), 196-205. Systematische review en meta-analyse	Resultaten • Systematische review en meta-analyse van 8 studies onder 10248 patiënten waarin mirabegron 50 en 100 mg met placebo en tolterodine werden vergeleken. • Vergeleken met placebo gaf mirabegron 50 mg geen verhoogd risico op hypertensie. (OR 1.02; P = 0.90) • Mirabegron 100 mg liet een trend zien richting een toegenomen risico op hypertensie (OR 1,41; p=0,08). Opmerkingen SHB • Onduidelijk of mensen met hypertensie in de voorgeschiedenis geïnccludeerd waren. • Maximale geregistreerde dosis in NL is 50 mg. • Er was sprake van heterogeniteit tussen de studies.
White WB, Siddiqui E, Tat T, Franks B, Schermer CR. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of	Resultaten

an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. <i>Journal of the American Society of Hypertension</i>. 2018. 12(11), 768-778. Systematische review Alleen abstract	• Systematische analyse van 13 studies onder 13.396 patiënten die 1 of meer doses van mirabegron 25 of 50 mg, solifenacine, tolterodine of placebo hadden gekregen. • Veranderingen in bloeddruk gemeten vanaf baseline waren vergelijkbaar tussen alle groepen en gaven geen verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen. Opmerkingen SHB • Onduidelijk of mensen met hypertensie in de voorgeschiedenis geïnccludeerd waren.
Loh RK, Formosa MF, La Gerche, A, Reutens AT, Kingwell BA, Carey AL. Acute metabolic and cardiovascular effects of mirabegron in healthy individuals. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i>. 2019. 21(2), 276-284. Niet-gerandomiseerde prospectieve dosis-studie	Resultaten • Prospectieve dosis-studie onder 17 gezonde proefpersonen naar effect van eenmalig 50, 100, 150 of 200 mg mirabegron op cardiovasculaire factoren. • 1 proefpersoon had een stijging van het SBP >10 mmHg na gebruik van 150 mg mirabegron. Deze persoon werd geëxcludeerd voor het verdere onderzoek. • Voor de andere 16 proefpersonen was het verschil in SBP niet significant verhoogd na 50 (2.2 +/- 1.3 mm Hg) en 100 mg (5.2 +/- 1.0 mm Hg) mirabegron. De bloeddruk (SBP) was wel significant verhoogd ($p < 0,05$) na 150 mg (7.1 +/- 1,3 mmHg) en 200 mg (9.3 +/- 1.9 mmHg). Opmerkingen SHB • Cardiovasculaire problemen in de voorgeschiedenis waren een exclusiecriteria. • De geregistreerde dosis voor mirabegron is 50 mg eenmaal daags; deze dosering lijkt niet voor problemen te zorgen. • Gemiddelde bloeddrukstijgingen bij 150 en 200 mg zijn niet klinisch relevant volgens kader.
Citarella A, Linder M, Cammarota S, Kieler H. Risk of hypertension in patients treated with mirabegron compared with tolterodine: A nationwide cohort study.. <i>pharmacoepidemiology and drug safety</i>. 2018. (Vol. 27, pp. 281-281). Cohort studie Alleen abstract	Resultaten • Cohort studie tussen 2007 en 2014 onder 35.843 patiënten van wie 5816 mirabegron kregen en de rest tolterodine. • Patiënten die mirabegron hadden gekregen hadden een hazard ratio (HR) op het ontwikkelen van hypertensie van 1.43 (95% BI [1.38, 1.47], $P < 0.0001$) t.o.v. tolterodine. Opmerkingen SHB • Bestaande hypertensie was een exclusiecriteria, dus verergering van hypertensie is niet onderzocht. • Onduidelijk welke dosering mirabegron is gebruikt; uit andere studies blijkt dat de in Nederland geregistreerde dosis niet voor een verhoging van bloeddruk zorgt.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Nederlandse vereniging voor obstetrie en gynaecologie. Richtlijn urine-incontinentie. 2014.	Droge mond, obstipatie en hypertensie – bijwerkingen die bij antimuscarinica frequent gezien worden - kwamen bij mirabegron niet significant vaker voor dan bij placebo. Er is geen verschil in bijwerkingen tussen de verschillende doseringen van mirabegron.[8]
Nederlands huisartsen genootschap. NHG standaard incontinentie voor urine bij vrouwen. Juli 2015.	Het aantal patiënten dat last had van bijwerkingen was bij mirabegrongebruikers hetzelfde als bij tolterodinegebruikers. [...] De meest gerapporteerde bijwerkingen in het algemeen waren: hypertensie ($\pm 10\%$ in beide groepen).

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Betmiga [mirabegron] 28-04-2020	4.3: Ernstige ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk van ≥ 180 mmHg en/of diastolische bloeddruk van ≥ 110 mmHg. 4.4: Hypertensie Mirabegron kan de bloeddruk verhogen. De bloeddruk dient te worden gemeten bij aanvang en periodiek gedurende de behandeling met mirabegron, met name bij hypertensieve patiënten. De gegevens bij patiënten met hypertensie stadium 2 (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) zijn beperkt. 4.8: Zeer zelden: hypertensieve crisis

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	9 maart 2021