

Journal für

Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Duloxetin, ein Medikament zur
Behandlung der
Belastungsinkontinenz - Erste
Erfahrungen**

Fischer M

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (Sonderheft
5) (Ausgabe für Österreich), 39-42*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

M. Fischer

DULOXETIN, EIN MEDIKAMENT ZUR BEHANDLUNG DER BELASTUNGSINKONTINENZ – ERSTE ERFAHRUNGEN

EINLEITUNG

Die Belastungsinkontinenz (früher Stressinkontinenz) ist besonders im mittleren Lebensalter der Frau die häufigste Form der Inkontinenz. Die Abbildung 1 zeigt die Aufteilung der häufigsten Inkontinenzformen in bezug auf das Lebensalter. Vielfach tritt die Belastungsinkontinenz auch als Mischinkontinenz mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Drangkomponente auf. Daraus ergibt sich in dieser Studie [1] eine durchschnittliche Verteilung von 50 % reine Belastungsinkontinenz, 32 % Mischinkontinenz und 14 % reine Dranginkontinenz (4 % seltene Inkontinenzformen wie Überlauf-, Reflex- oder extraurethrale Inkontinenz). Obwohl die Belastungsinkontinenz keine lebensbedrohende Krankheit darstellt, vermag sie eine hohe Beeinträchtigung auf psychosozialer, physischer und ökonomischer Ebene anzurichten. Viele Frauen schämen sich wegen ihrer Inkontinenz und vermeiden in der Folge soziale Kontakte. Das Selbstvertrauen von Frauen wird durch die Belastungsinkontinenz in Mitleidenschaft gezogen; sie fühlen sich weniger attraktiv und sind weniger sexuell aktiv. Zudem kommt es häufiger zur Entwicklung von Depressionen. Bezüglich der Einschränkungen auf der sozialen Ebene gibt ein Drittel der Frauen an, daß sie dauernd an ihre Inkontinenz

denken müssen; ein weiteres Drittel wird durch die Inkontinenz daran gehindert, das zu tun, was sie wollen.

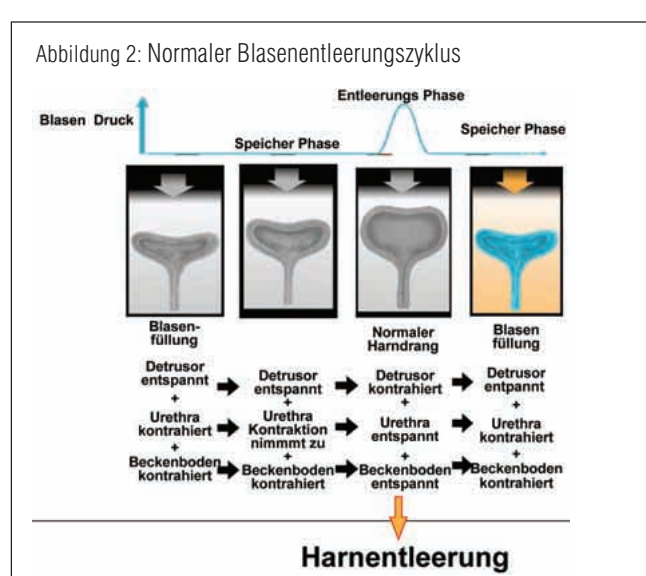
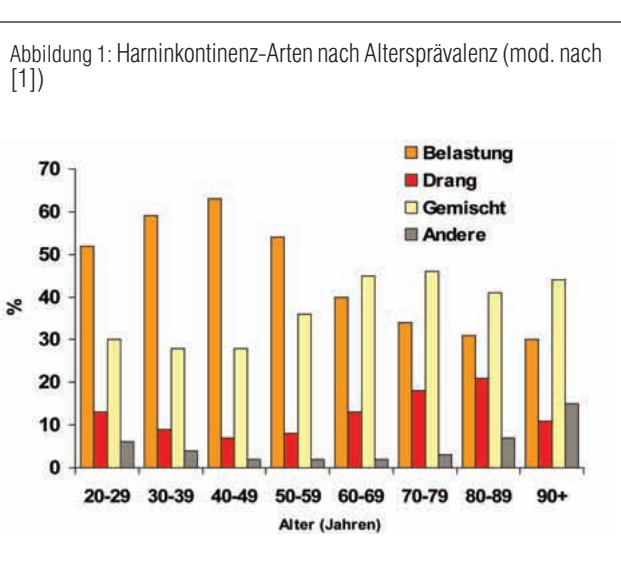
Gibt es schon länger zahlreiche, recht gut wirksame Substanzen zur medikamentösen Therapie der überaktiven Harnblase, so war bisher die konservative Behandlung der, wie man sieht, häufigen Belastungsinkontinenz nur durch physiotherapeutische Maßnahmen wie Beckenbodentraining, Biofeedback, Elektro- oder Magnetstimulation möglich. Nun steht uns seit neuestem eine wirksame medikamentöse Behandlung zur Verfügung. Duloxetin (Yentreve® 2 x 40 mg) ist eine Substanz, welche direkt den Schließmuskel verstärkt, die Blasenkapazität erhöht, ohne die Blasenentleerung zu erschweren. Bisher gab es

Medikamente wie z. B. Midodrin (Gutron®), welche nur den Harnröhrendruck über die glatte Muskulatur erhöhten, damit wenig wirksam waren, aber erhebliche kardiovaskuläre Nebenwirkungen hatten. Der große Nachteil der physiotherapeutischen Behandlung ist die notwendige Compliance. Der erkennbare Erfolg tritt erst nach etwa 2 bis 3 Monaten auf und viele Patientinnen halten nicht solange durch. Natürlich hat die Operation mit den neuen, sehr erfolgreichen, relativ wenig invasiven Methoden weiter einen hohen Stellenwert, aber jetzt scheint es eine neue konservative Option zu geben. In der Folge werde ich mich mit der hinter Duloxetin steckenden Pathophysiologie und den Ergebnissen bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit befassen.

Tabelle 1: Nebenwirkungen (> 5 %) und Therapieabbrüche bei Duloxetin 2 x 40 mg pro Tag

	Duloxetin	Placebo	Abbrüche
Übelkeit	23,2	3,7	5,0*
Mundtrockenheit	13,4	1,5	0,2
Müdigkeit	12,7	3,8	1,4*
Schlafstörungen	12,6	1,9	1,7*
Obstipation	11,0	2,3	0,3
Kopfschmerzen	9,7	6,6	0,7
Schwindel	9,5	2,6	2,1*
Schläfrigkeit	6,8	0,1	1,0*
Diarrhoe	5,1	2,7	0,2

*alle p < 0,05 Duloxetin (958) vs. Placebo (955)



PATHOPHYSIOLOGIE DER BELASTUNGSINKONTINENZ UND WIRKMECHANISMUS VON DULOXETIN

Als Ursachen für die Belastungsinkontinenz der Frau gelten die Blasenhalsharnröhren-Hypermobilität und/oder die hypotone Urethra (intrinsic sphincter deficiency: ISD). Bedingt wird die Hypermobilität durch eine Schwäche der endopelvinen Faszie sowie der Beckenbodenmuskulatur. Hier setzt die Physiotherapie an, aber auch Duloxetin wirkt über eine Verbesserung des Tonus der Beckenbodenmuskulatur. Mit dem selektiven dual wirkenden Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer Duloxetin scheint eine Substanz zur Verfügung zu stehen, welche den Schließmuskel über eine erhöhte Aktivität des Nervus pudendus verstärkt. Um eine normale Funktion (Abb. 2) zu gewährleisten, braucht die Blase in der Speicherphase einen starken Schließmuskel, welcher aber in der Entleerungsphase ganz entspannt sein muß [2]. Der N. pudendus als Teil des somatischen Nervensystems innerviert den Rhabdosphinkter. In der Speicherphase (Abb. 3) werden die Nervenfasern aktiviert und setzen Acetylcholin frei, welches eine Nikotinrezeptor-medierte Kontraktion des Rhabdosphinkters bewirkt [3]. Die motorischen Fasern des N. pudendus entspringen im sogenannten Onuf'schen Kern, dessen Neurone laut immunzytochemischen Studien von serotonergen und noradrenergen Schaltzentralen umgeben sind [4]. Duloxetin erhöht hier die Serotonin- und Noradrenalin-Konzentration, dies führte im Tierversuch an der

Katze zu einer bis zu achtfachen Steigerung der Schließmuskelaktivität der Harnröhre. Diese erhöhte Aktivität wurde aber nur in der Speicherphase registriert. In der Speicherphase kommt es nämlich erst durch eine Art „Schalterfunktion“ der Ausschüttung des übergeordneten Neurotransmitters Glutamat zu einer Aktivität des Rhabdosphinkters [3]. Somit spielt das vermehrte Serotonin und Noradrenalin in der Entleerungsphase bei sozusagen „ausgeschaltetem“ Glutamat keine Rolle (Abb. 4) und die Miktion wird, wie auch im Tierversuch bewiesen, nicht beeinflusst.

STUDIENERGEBNISSE

Bisher liegen gepoolte Studiendaten von drei Phase III-Studien und einer Phase II-Studie mit insgesamt 1913 Frauen zwischen 22 und 83 Jahren, die an Belastungsinkontinenz litten, vor. Die doppelblinden, placebokontrollierten Studien waren in Europa, Nord- und Südamerika, Afrika sowie Australien mit einer Dosis von 2 x 40 mg Duloxetin täglich durchgeführt worden.

Als primäres Kriterium für die Wirksamkeit wurde die Verbesserung der Frequenz der Inkontinenzepisoden (IEF) sowie die Lebensqualität (I-QoL-Skala) herangezogen. Bereits nach 12 Wochen konnte unter Duloxetin eine mediane Reduktion der IEF um 52 % festgestellt werden (Placebo: 33 %, $p < 0,001$; Abb. 5) [5]. Für die Subgruppe der Patientinnen mit schwerer Inkontinenz (IEF

> 14) wurden ganz ähnliche Resultate erzielt.

Auch die Lebensqualität anhand des I-QoL konnte substantiell um durchschnittlich 11,2 Punkte unter Duloxetin angehoben werden, während unter Placebo nur eine Verbesserung um 6,8 Punkte erreicht wurde, hier zeigt sich ein noch besseres Ansprechen bei schwerer Betroffenen (Abb. 6) [5]. Interessanterweise ergab die Analyse des Gesamteindrucks der Patientinnen anhand der Patient Global Impression of Improvement Scale (PGI-I), daß die Patientinnen das Ausmaß bzw. Verbesserungen ihrer Inkontinenz sehr gut selbst beurteilen können: Die Ratings stimmten weitgehend mit objektiven Parametern wie der IEF überein.

Fortgeschrittenes Alter, ein erhöhter Body-Mass-Index oder Komorbiditäten wie Diabetes, Depression sowie Östrogenmangel waren keine Faktoren für ein erniedrigtes Ansprechen auf Duloxetin. Nur bei Frauen mit chronischen Lungenerkrankungen konnte im Vergleich zu Placebo kein Unterschied hinsichtlich des Ansprechens festgestellt werden.

In einer weiteren placebokontrollierten Studie mit 109 Patientinnen mit urodynamisch nachgewiesener schwerer Inkontinenz (IEF baseline = 22,3/Woche), für die bereits eine operative Maßnahme gegen Belastungsinkontinenz geplant war, wurde überprüft, ob es mit Duloxetin möglich ist, eine Operation zu vermeiden. Es konnte unter Duloxetin eine IEF-Reduktion um 60 % erreicht werden, die mit einer Verbesserung des

Abbildung 3: Duloxetin während der Füll-Phase: Belastungssituationen (mod. nach: Thor KB et al. J Pharmacol Exp Ther 1989; 248: 1018–25)

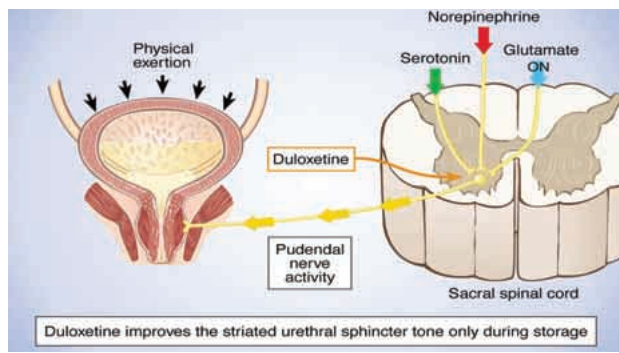
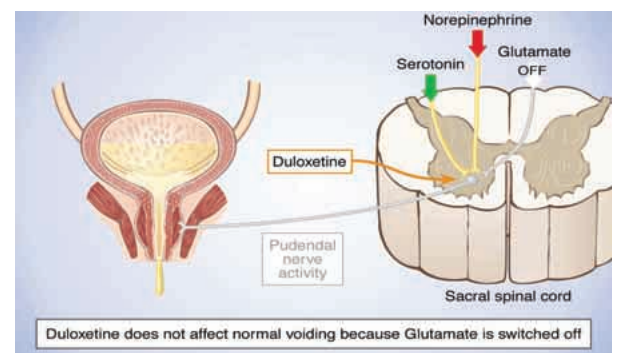


Abbildung 4: Duloxetin während der Harnentleerung (mod. nach: Thor KB et al. J Pharmacol Exp Ther 1989; 248: 1018–25)



DULOXETIN, EIN MEDIKAMENT ZUR BEHANDLUNG DER BELASTUNGSINKONTINENZ – ERSTE ERFAHRUNGEN

I-QoL um 10,6 Punkte korrelierte. Nach der Behandlung mit Duloxetin hatten 20 % der Patientinnen kein Interesse mehr an einer Operation, während dies bei keiner Patientin aus der Placebo-gruppe der Fall war.

Hinsichtlich der Dauer bis zum Ansprechen konnte gezeigt werden, daß 61 % der Duloxetin-Responder innerhalb der ersten drei Tage, 75 % innerhalb der ersten fünf Tage und 100 % innerhalb der ersten zwei Wochen ansprachen.

Zusammenfassend kann man mit einer Ansprechrate von bis zu 50 % rechnen, etwa 10 % der Frauen werden ganz trocken. Das Medikament wird bei mittlerer bis schwerer Belastungsinkontinenz mit einer Dosis von 2 x 40 mg eingesetzt werden und dürfte ab Oktober in Österreich erhältlich sein. Es wird empfohlen, die Therapie initial für 4 Wochen laufen zu lassen und dann eine Reevaluierung durchzuführen. In weiterer Folge ist dann eine Kombinationstherapie mit einer Beckenbodenreeducation zu empfehlen (Arbeitskreis für Blasenfunktionsstörungen der Österr. Gesellschaft für Urologie).

NEBENWIRKUNGEN

Duloxetin wurde ursprünglich als Antidepressivum entwickelt und wird parallel auch mit dieser Indikation auf den Markt kommen. Die antidepressive Wirkung kann sich aber nur bei einer endogenen Depression entfalten, sonst kommt es diesbezüglich kaum zu Wirkungen. Entsprechend der Substanz-

klasse jedoch war Übelkeit mit einer Inzidenz von 23,2 % die hauptsächlich auftretende Nebenwirkung unter Duloxetin; sie trat meist kurz nach Behandlungsbeginn auf. Allerdings war die Übelkeit meist mild bis moderat und vorübergehend, so daß 80 % der Patientinnen, die unter Nausea litten, die 12-wöchige Studie beendeten. Auch Müdigkeit, Schwindel und Stuhlbeschwerden wurden registriert, führten aber nur selten zu einem Therapieabbruch. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Nebenwirkungen und die Therapieabbruchsraten [5].

ZUSAMMENFASSUNG

Die Belastungsinkontinenz der Frau (früher Stressinkontinenz) ist besonders im mittleren Lebensalter der Frau die häufigste Inkontinenzform und erzeugt sowohl in physischer, wie auch in psychischer Hinsicht einen erheblichen Leidensdruck. Gab es bisher kaum eine medikamentöse Therapie, sondern nur physikalische Möglichkeiten zur Reeducation der Beckenbodenmuskulatur oder eine Operation, so steht uns ab Oktober Duloxetin (Yentreve® 2 x 40 mg) als dual wirkender Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung. Es wirkt nur in der Speicherphase der Blase nach Modulation im Onuf'schen Kern des sakralen Rückenmarkes über den Nervus pudendus und erhöht die Aktivität der Beckenbodenmuskulatur.

Internationale Studien an knapp 2000 Frauen zeigten eine 50 %ige Ansprech-

rate mit 10 %iger Heilungsrate. Ein signifikanter Erfolg zeigte sich sowohl in bezug auf eine Verringerung der Inkontinenzepisoden, als auch bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualitätsparameter. Als häufigste Nebenwirkung trat bei etwa 20 % Übelkeit auf, diese war großteils mild bis moderat und vorübergehend. Insgesamt brachen aber nur 20,5 % der Frauen die Studie wegen aufgetretener Nebenwirkungen ab. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Substanz im klinischen Alltag bewährt, jedenfalls sind die bisherigen Daten sehr vielversprechend.

Literatur:

1. Hannestad YS et al. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence; the Norwegian EPICONT study. *J Clin Epidemiology* 2000; 53: 1150–7.
2. De Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 691–721.
3. Morrison J, Steers WD, Brading A et al. In: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A (eds). *Incontinence*, 2nd edn. Plymbridge Distributors Ltd, Plymouth, 2002; 83–163.
4. Rajaofetra N, Passagia JG, Marlier L, et al. Serotonergic, noradrenergic, and peptidergic innervation of Onuf's nucleus of normal and transected spinal cords of baboons (*Papio papio*). *J Comp Neurol* 1992; 318: 1–17.
5. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003; 170: 1259–63; Erratum in: *J Urol* 2004; 171: 360.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Mons Fischer
 Facharzt für Urologie
 A-1220 Wien, Donaustadtstraße 1
 E-mail: mons.fischer@chello.at

Abbildung 5: Ergebnisse bezüglich Inkontinenzepisoden (mod. nach [5])

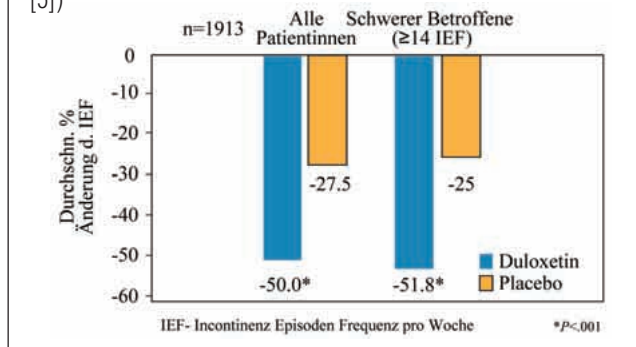
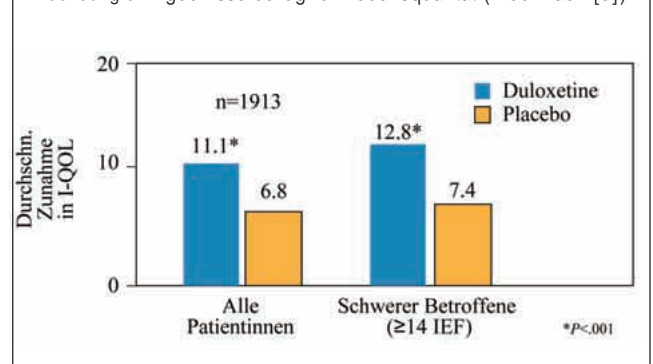


Abbildung 6: Ergebnisse bezüglich Lebensqualität (mod. nach [5])



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)