

Erste medikamentöse Therapie bei Stress-Harninkontinenz (SUI) in Sicht

Vier klinische Studien zeigen eindeutig, dass unter Duloxetin die Häufigkeit von Inkontinenz-episoden bei Belastung reduziert und die Lebensqualität verbessert wird

Die Diagnose Stress-Harninkontinenz (Stress Urinary Incontinence, SUI) trifft bis zu eine von sieben Frauen weltweit. Therapeutisch versuchte man mittels Training der Beckenbodenmuskulatur oder eines chirurgischen Eingriffs das Leiden zu mindern. Eine wirksame medikamentöse Therapie gab es bislang nicht. Auf dem 3. Internationalen Kongress über Inkontinenz in Monte Carlo (Monaco) wurden im Juni 2004 die Ergebnisse einer Metaanalyse von vier internationalen Studien mit mehr als 1900 Frauen präsentiert, die erstmals die Wirksamkeit eines Medikaments bei der Behandlung der SUI eindeutig belegen: Unter einer zwölfwöchigen Duloxetin (Yentreve®)-Therapie konnte die Häufigkeit von Inkontinenzepisoden signifikant reduziert und die Lebensqualität signifikant verbessert werden.

Eine von vier Frauen leidet schätzungsweise unter Inkontinenz (1). Die Stress-Harninkontinenz (SUI) oder Belastungsinkontinenz, wie sie auch genannt wird, ist die häufigste Form der Harninkontinenz. Zu den Hauptursachen zählen steigendes Alter, hormonelle Veränderungen und Übergewicht. Auch jüngere Frauen sind betroffen, denn in vielen Fällen können Schwangerschaft und Geburt eine SUI auslösen. Der unbeabsichtigte Urinverlust wird durch Husten, Niesen, Lachen oder physische Aktivitäten ausgelöst (2). Durch diesen «Stress» wird Druck auf den Unterbauch ausgeübt, dem der bei SUI-Patientinnen geschwächte Harnröhren-Schliessmuskel nicht mehr Stand halten

kann. Es kommt zum unwillkürlichen Harnverlust, basierend auf einem insuffizienten Harnröhrensphinkter.

Leiden im Verborgenen

Eine Inkontinenz kann das soziale und physische Wohlbefinden der Betroffenen stark beeinflussen und dadurch die Lebensqualität reduzieren. Die Frauen haben häufig Angst vor unangenehmen Zwischenfällen und entwickeln ein mangelndes Selbstvertrauen. Auch die Bewegungsfreiheit kann eingeschränkt sein. Manche Frauen isolieren sich sogar wegen ihrer Inkontinenz. Dennoch: Nur eine von drei bis vier Frauen sucht medizinische Hilfe (2). SUI-Patientinnen leiden meist im Verborgenen. Zum einen ist dies mit der Stigmatisierung der Thematik verbunden, zum anderen mit der Tatsache, dass eine effiziente und einfache Therapie ohne Chirurgie bisher nicht verfügbar war.

Bislang gab es bei der Diagnose SUI keine effektive pharmakologische Therapie. Vielmehr wurde bei leichten bis mittelschweren Fällen versucht, mittels Training die Beckenbodenmuskulatur zu stärken, in die Harnröhre und Sphinkter eingebettet sind. Doch der Effekt dieser Behandlung ist stark abhängig von der Compliance der Patientinnen: Sie nimmt mit der Zeit ab, weshalb der Erfolg der Therapie meist nicht von Dauer ist (3, 4). In schweren Fällen der Stress-Harninkontinenz können verschiedene chirurgische Eingriffe, wie etwa die Kolposuspension nach Burch (5), rasch helfen. Sie können aber häufig mit Komplikationen verbunden sein. Eine neuere Methode ist die TVT-Operation (Tension-free Vaginal Tape). Dabei wird ein Kunststoffband locker vor die Harnröhre gelegt, sodass diese bei Belastung nicht sofort nachgibt. Langzeituntersuchungen zu dieser Methode gibt es allerdings bislang noch nicht.

Erste medikamentöse SUI-Therapie

Auf dem 3. Internationalen Kongress über Inkontinenz in Monte Carlo (Monaco)

wurden am 28. Juni die Ergebnisse einer Metaanalyse von vier internationalen Studien mit insgesamt 1913 Frauen (22–83 Jahre, durchschnittlich 52,5 Jahre) präsentiert, die erstmals die Wirksamkeit eines Medikaments bei der Behandlung der SUI eindeutig belegen: Unter einer zwölfwöchigen Duloxetin (Yentreve®)-Therapie konnte die Häufigkeit von Inkontinenzepisoden (Incontinence Episode Frequency IEF) im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert werden (52% vs. 33%, $p < 0,001$) (6). «Die vorgestellten Ergebnisse der Duloxetin-Studie machen Hoffnung, dass es zum ersten Mal eine gezielte pharmazeutische Therapie speziell für die Indikation SUI geben könnte», sagte Professor Dr. med. Philip E.V. van Kerrebroeck, MD, Leiter der Abteilung für Urologie am Universitätsspital in Maastricht (Niederlande), der die Resultate in Monte Carlo vorstellte.

Die Metaanalyse berücksichtigte eine Phase-II-Studie und drei Phase-III-Studien. Alle vier klinischen Studien waren doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert. Die Studienteilnehmerinnen hatten seit mindestens drei Monaten mindestens vier Inkontinenzepisoden pro Woche. Sie wurden in 186 Spitälern in Afrika, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika behandelt: 958 Patientinnen nahmen über einen Zeitraum von zwölf Wochen Duloxetin in einer Dosierung von 40 mg zweimal täglich ein, 955 bekamen ein Placebo. Neben der Reduktion der IEF nach zwölf Wochen verbesserte sich unter Duloxetin auch die mittels international standardisiertem Fragebogen erhobene Lebensqualität bei Inkontinenz (I-QOL) eindeutig (+9,2 vs. +5,9, $p < 0,001$). Das Befinden (PGI-I) stuften 65 Prozent der Patientinnen unter Duloxetin besser ein als vor Studienbeginn, während es in der Placebogruppe nur 50 Prozent waren ($p < 0,001$). Ausserdem konnte die Zeit zwischen Miktionen unter Duloxetin-Therapie um 18,5 Minuten verlängert werden, unter Placebo dagegen nur um 4,3 Minuten ($p < 0,001$).

Die Studie wurde nach zwölf Wochen als einjährige Open-Label-Studie fortgeführt. Alle drei Monate wurde die Befindlichkeit der Probandinnen erhoben: Nach sechs Monaten gaben 78 Prozent der Patientinnen an, dass sie sich mit der Therapie besser fühlen, nach zwölf Monaten waren es sogar 82 Prozent.

Die Nebenwirkungen unter Duloxetin sind in der Regel leicht bis mittelschwer, nicht progressiv und vorübergehend. Sie treten nur in einer frühen Phase der Behandlung auf. Die häufigste Nebenwirkung war Übelkeit. Andere weniger prävalente Nebenwirkungen waren: Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Konstipation, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit und Diarrhöe (7).

Duloxetin: ein dual balancierter Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Die Funktion des unteren Harntrakts wird durch eine Reihe von Wechselwirkungen zwischen willkürlichem und unwillkürlichem sowie zwischen zentralem und peripherem Nervensystem gesteuert. Duloxetin ist ein dual balancierter Wiederaufnahmehemmer der Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin (8). Diese beiden Neurotransmitter spielen während der Füllphase der Blase eine entscheidende Rolle: Sie gewährleisten über die Aktivierung des Nervus pudendus, der im Onuf'schen Kern des sakralen Rückenmarks entspringt und den Rhabdosphinkter innerviert, die Zurückhaltung des Urins durch einen erhöhten Muskeltonus und eine stärkere Kontraktion. Bei SUI-Patientinnen ist der Rhabdosphinkter häufig geschwächt.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Duloxetin den Tonus und die Kontraktion des Rhabdosphinkters dosisabhängig erhöht (9). Duloxetin blockiert die Wiederaufnahme von Serotonin und Norepinephrin und führt so zu einer Akkumulation der beiden Neurotransmitter an den Synapsen im Onuf'schen Kern. Zudem wird vermutet, dass Duloxetin den Glutamathaushalt beeinflusst. Der Neurotransmitter Glutamat spielt bei der Blasenentleerung ebenfalls eine wichtige Rolle und reguliert wahrscheinlich wie Seroto-

Statement von Professor Dr. med. Philip E.V. van Kerrebroeck, MD, Leiter der Abteilung für Urologie am Universitätsspital in Maastricht (Niederlande)

Die Stress-Harninkontinenz ist in keinem Alter normal und hat einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Frau. Die Ergebnisse der Metaanalyse machen Hoffnung, dass es zum ersten Mal eine pharmazeutische Therapie speziell für die Indikation SUI geben könnte. Sie verdeutlichen die konsistenten Resultate der Einzelstudien und liefern einen starken Beleg für die Wirksamkeit von Duloxetin bei der Behandlung von Patientinnen mit SUI. Der Beleg stützt sich auf verschiedene Parameter: Unter Duloxetin konnte signifikant die Zahl der Inkontinenzepisoden (IEF) reduziert, die Lebensqualität und das Befinden verbessert sowie die Zeit zwischen den Miktionen verlängert werden. Effekte der Therapie traten bereits nach vier Wochen auf. Auf den ersten Blick verwundert es, dass die IEF unter Placebo immerhin um 33 Prozent reduziert werden konnte. Diesen Placeboeffekt kennt man jedoch aus Studien mit anderen Medikamenten. Er tritt auf, weil die Patienten ihrer Krankheit

und ihrem Körper mehr Aufmerksamkeit schenken. In Langzeitstudien reduziert sich meist der Placeboeffekt wieder. Davon kann auch bei der Duloxetin-Behandlung ausgegangen werden. Dass der Effekt von Duloxetin nicht auf das Verhalten der Patientinnen zurückzuführen ist, belegt bereits der unter der Therapie deutlich verlängerte Zeitraum zwischen den Miktionen. Die Langzeiteffekte der Therapie zeigen sich in der Open-Label-Studie: Bereits nach sechs Monaten gaben nahezu vier von fünf Frauen an, sich unter der Therapie besser zu fühlen. An Nebenwirkungen trat am häufigsten Nausea auf. Allerdings brachen nur 20 Prozent der Patientinnen, die unter Nausea litten, die Therapie ab. Zusammengefasst zeichnet sich mit diesen Ergebnissen ein neuer Horizont bei der Behandlung der SUI ab. Momentan wird in einer klinischen Studie untersucht, wie sich die Kombination von Beckenbodenmuskulatur-Training und Duloxetin-Therapie auf die SUI-Symptome auswirkt.

nin und Noradrenalin die Aktivität des Rhabdosphinkters. Durch die erhöhte Aktivität des Rhabdosphinkters wirkt Duloxetin dem unwillkürlichen Harnverlust bei Erhöhung des intraabdominalen Drucks entgegen, ohne die Phase der Muskelrelaxation und damit der regulären Blasenentleerung zu beeinflussen.

Wann wird Duloxetin in der Schweiz erhältlich sein?

Duloxetin ist ein neues, innovatives Produkt mit hohem Stellenwert zur Behandlung der Belastungsinkontinenz (stressinduzierte Harninkontinenz). Duloxetin wird voraussichtlich 2005 in der Schweiz unter dem Namen Yentreve® (Boehringer Ingelheim und Eli Lilly) erhältlich sein. Das Medikament ist bereits in Europa zugelassen.

Referenzen:

1. Minassian VA et al. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82 (3): 327–38.
2. Fultz NH et al. Burden of stress urinary incontinence for community-dwelling women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1275–1282.
3. Hay-Smith EJC et al. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
4. Wilson PD et al. In: *Incintinence*, 2nd ed. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd; 2002. 571–624.
5. Lapitan MC et al. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
6. Bump R et al. Worldwide efficacy of duloxetine after 12 weeks and 1 year in women with stress urinary incontinence (SUI): A 4-study meta-analysis. Abstract presented at the 3rd International Consultation on Incon-

tinence, Monte Carlo, Monaco. 26–29 June 2004.

7. Hurley D et al. Duloxetine for stress urinary incontinence (SUI): Meta-analysis of safety. Abstract presented at the 3rd International Consultation on Incontinence, Monte Carlo, Monaco. 26–29 June 2004.

8. Bymaster FP et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacol* 2001; 25 (6): 871–80.

9. Thor KB, Katofiasc MA. Effects of duloxetine, a combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, on central neural control of lower urinary tract function in the chloralose-anesthetized female cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274 (2): 1014–24.

Gekürzte Fachinformation:

Yentreve® Hartkapseln zu 40 mg Duloxetin. **Indikationen:** Stressharninkontinenz bei Frauen. **Dosierung:** Beginn: 1 x 40 mg/Tag, ab der 2. Woche 2 x 40 mg/Tag. **Kontraindikationen:** Leberfunktionsstörungen, Kombination mit MAO-Hemmern oder CYP1A2-Inhibitoren, Schwangerschaft/Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen Duloxetin oder Hilfsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Manie, bipolare Störung, epileptische Krampfanfälle, erhöhter Augeninnendruck oder erhöhte Blutungsneigung; gleichzeitige Anwendung von SSRIs, trizyklischen Antidepressiva, Venlafaxin, Antikoagulantien, Diuretika, Sedativa oder Alkohol. Bei Absetzen der Therapie empfiehlt sich eine ausschleichende Dosierung. **Interaktionen:** Möglich mit Substanzen, die stark an Plasmaproteine binden (z.B. orale Antikoagulantien, Digitoxin) oder die vorwiegend über CYP2D6 metabolisiert werden. **Unerwünschte Wirkungen:** Übelkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation, verminderter Appetit, Diarrhöe, Erbrechen, Dyspepsie, Kopfschmerzen. **Packungen:** Yentreve® magensaftresistente Hartkapseln 40 mg; Blisterpackung zu 56 Kapseln. **Verkaufskategorie:** B. Stand der Information Dezember 2004. Für weitere Informationen siehe «Arzneimittel-Kompodium der Schweiz».

Eli Lilly (Suisse) S.A.
16, Ch. des Coquelicots
Case postale 580
1214 Vernier/Genf