

Neuer medikamentöser Therapieansatz zur Behandlung der Belastungsinkontinenz

Neurologische Grundlagen

W. H. Jost¹, P. Marsalek²

¹Fachbereich Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden, ²Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg

Zusammenfassung

Die Harninkontinenz wird von der ICS als unwillkürlicher Urinverlust definiert. Sie ist bei älteren Menschen weit verbreitet. Belastungsinkontinenz ist mit ca. 50% die häufigste Form und tritt bei Frauen wesentlich häufiger auf als bei Männern. Die Ursache liegt in der Vulnerabilität des weiblichen Sphinktermechanismus. Behandlungsverfahren sind Verhaltens-/Physiotherapie, operative sowie seit kurzer Zeit auch eine medikamentöse Therapie. Duloxetine, ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, scheint zur Behandlung der Belastungsinkontinenz eine interessante neue Option zu sein.

Schlüsselwörter: Harninkontinenz, Belastungsinkontinenz, Duloxetine

A new pharmacological option for the treatment of stress urinary incontinence

W. H. Jost, P. Marsalek

Abstract

Urinary incontinence, as defined by the ICS, is involuntary passage of urine commonly occurring in elderly people. With a rate of approximately 50 percent, stress urinary incontinence is the most frequent form and much more common in female than in male subjects. The reason for that is the vulnerability of the female sphincter mechanism. Treatment options include behavior therapy and physiotherapy, surgery and, for some little time, drug therapy. Duloxetine, a serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, appears to be an interesting new option for the treatment of stress urinary incontinence.

Key words: urinary incontinence, stress urinary incontinence, duloxetine

© Hippocampus Verlag 2005

Einleitung

Die Harninkontinenz wird von der ICS (International Continence Society) als unwillkürlicher Urinverlust definiert. Sie ist bei älteren Menschen weit verbreitet und führt nicht nur zu einer immensen Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen alten Menschen, sondern stellt auch ein volkswirtschaftlich wichtiges Thema dar. Wir können davon ausgehen, dass mit der Veränderung der Altersstruktur der deutschen Bevölkerung auch die Thematik der Harninkontinenz zunehmend an Beachtung erfährt.

Die Belastungsinkontinenz ist mit ca. 50% die häufigste Form der Harninkontinenz. Sie wird auch als Stressinkontinenz bezeichnet und ist bei Frauen im Alter wesentlich häufiger als bei Männern [4]. Die Ursache dafür liegt insbeson-

dere in der Vulnerabilität des weiblichen Sphinktermechanismus begründet. Bei den betroffenen Frauen zeigt sich ein Urinabgang bei körperlicher Belastung, d.h. bei passiver intravesikaler Druckerhöhung (z. B. beim Husten, Niesen etc.), ohne dass ein imperativer Harndrang verspürt wird. Urodynamisch zeigen sich bei diesen Frauen keine unwillkürlichen Detrusorkontraktionen.

Spätestens dann, wenn die Inkontinenz ein hygienisches und insbesondere auch ein soziales Problem für die betroffene Frau darstellt, d.h. ihre Lebensqualität beeinträchtigt ist, sollte eine Behandlung erfolgen. Zur Verfügung stehende Behandlungsverfahren sind: Verhaltens-/Physiotherapie, operative Verfahren sowie medikamentöse Behandlung. Sinnvoll ist insbesondere auch eine Kombination der genannten Verfahren.

Duloxetine, ein Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, scheint zur Behandlung der Belastungsinkontinenz eine interessante neue medikamentöse Option zu sein.

Der untere Harntrakt bei der Frau – Anatomie

Der untere Harntrakt besteht aus dem muskulösen Hohlorgan, der Harnblase, und der Urethra. Die Wand der Harnblase besteht aus langen glatten Muskelzellen, die in einer äußeren und einer inneren Längsschicht und einer mittleren Ringschicht angeordnet sind (Detrusor vesicae). Der Detrusormuskel dehnt sich während der Füllungsphase aus und kontrahiert sich während der Miktion. Die Muskulatur der Urethra wird in folgende Muskelschichten eingeteilt: eine innere, glatte Muskelschicht und einer äußere, quergestreifte Muskelschicht, die auch Rhabdosphinkter genannt wird. Die Aufgabe der Harnblase ist es, den kontinuierlich anfallenden Harn aufzufangen und zu speichern, so dass eine Entleerung über die Urethra in größeren Portionen und Abständen möglich ist.

Der untere Harntrakt – Neurophysiologie

Die willentliche und reflektorische Steuerung des unteren Harntraktes wird über eine Reihe von Neuronen ermöglicht. Diese Neuronen verbinden die Großhirnrinde, das Stammhirn, das Rückenmark, die Harnblase, die Urethra und den Beckenboden miteinander.

Die bewusste Kontrolle der Miktion erfolgt durch **das Großhirn**. Durch eine willentliche Kontraktion des quergestreiften Rhabdosphinkters und des M. levator ani wird eine Miktion verhindert bzw. aufgeschoben. Das Großhirn kontrolliert das pontine Miktionszentrum im Hirnstamm, damit eine willentliche Unterdrückung der Detrusoraktivität erfolgen kann [2].

Das pontine Miktionszentrum steuert während der Miktion die Kontraktion des Detrusormuskels und die Relaxation des quergestreiften urethralen Rhabdosphinkters.

Das Rückenmark leitet alle Impulse, die die Harnblase und die Urethra erreichen, über Nervenbahnen, die ihren Ursprung im thorako-lumbal sympathischen Bereich, sakral parasympathischen und somatischen Bereich haben. Im Rückenmark werden sensorische Informationen von der Harnblase, der Urethra und dem Beckenboden aufgenommen.

Das periphere Nervensystem innerviert die Harnblase und die Urethra mit autonomen efferenten sympathischen Fasern über den N. hypogastricus und die Harnblase mit parasympathischen Fasern über den N. pelvici. Die somatische efferente Innervation des quergestreiften Rhabdosphinkters erfolgt über den N. pudendus, während direkte sakrale Nerven den M. levator ani innervieren.

Die Harnspeicherung wird durch die somatische und sympathische Innervation gefördert, die Miktion durch die parasympathische Innervation.

Miktion

Eine normale Miktion erfolgt durch eine willkürliche und unwillkürliche nervale Regulation. Sobald die Blase ihre Kapazität erreicht hat, werden afferente Impulse an das pontine Miktionszentrum weitergeleitet und im Großhirn als Harndrang bewusst wahrgenommen. Nach willkürlicher Aufhebung hemmender Impulse aktiviert das pontine Miktionszentrum das parasympathische Kerngebiet im Rückenmark (S2–S4). Über eine Freisetzung von Acetylcholin mit Bindung an muskarinerge Rezeptoren an der Harnblase werden Detrusorkontraktionen herbeigeführt.

Gleichzeitig sendet das pontine Miktionszentrum Impulse an das somatische Kerngebiet des N. pudendus, die zu einer Hemmung der Aktivität von N. pudendus und Rhabdosphinkter führen. Parallel dazu wird die Sympathikusaktivität an der Harnblase und der Urethra durch das pontine Miktionszentrum gehemmt.

Eine Stimulation der muskarinerg-cholinergen Rezeptoren im Detrusor durch Acetylcholin aus den parasympathischen Nervenendigungen führt zu einer koordinierten Kontraktion dieses Muskels und zu einer Blasenentleerung [5].

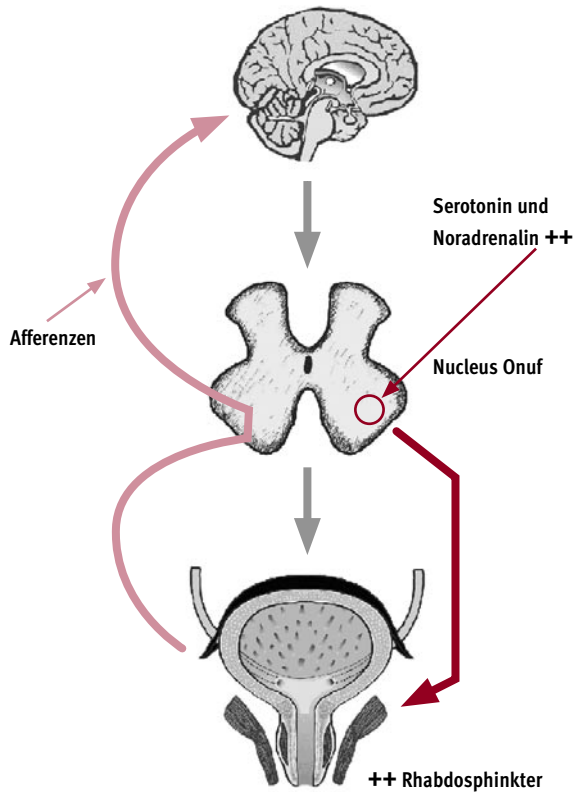
Harnspeicherung

Während der Harnspeicherung steuert das sympathische Nervensystem die Harnblase und die Urethra durch Stimulation von beta- und alpha-adrenergen Rezeptoren. Beta-adrenerge Rezeptoren überwiegen im Detrusor, alpha-adrenerge Rezeptoren befinden sich vorwiegend in der Muskulatur des Trigonums und der Urethra. Bei Füllung der Harnblase erreichen über Dehnungsrezeptoren ausgelöste afferente Impulse das ZNS und lösen eine Reflexaktivierung des sympathischen Kerngebietes im unteren lumbalen Bereich des Rückenmarkes aus.

Das sympathische Kerngebiet antwortet über den N. hypogastricus, mit Ausschüttung von Noradrenalin als Neurotransmitter. Der Neurotransmitter Noradrenalin führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Detrusors (beta-adrenerge Rezeptoren) und zu einer Muskelkontraktion der glatten Muskulatur der Urethra (Alpha-1-Rezeptoren).

Während der Harnspeicherungsphase ist der quergestreifte Rhabdosphinkter ebenfalls tonisiert. Der Tonus kann durch willentliche Kontraktion des Rhabdosphinkters über den N. pudendus verstärkt werden. Der N. pudendus innerviert den quergestreiften urethralen Sphinkter oder Rhabdosphinkter und den externen analen Sphinkter. Der efferente Anteil entspringt aus Motoneuronen, deren Zellkörper sich im Ventralhorn des sakralen Rückenmarks S2–S4 (Nucleus Onuf) befinden. Der N. pudendus stimuliert eine Kontraktion des Rhabdosphinkters durch den Neurotransmitter Acetylcholin an nikotinergen Rezeptoren.

Die Relaxation des Detrusors und die Kontraktion der glatten und quergestreiften Muskulatur der Urethra bewirken, dass der urethrale Druck während der Harnspeicherung höher bleibt als der Blasendruck, um eine Blasenfüllung ohne einen Harnverlust zu erreichen.



Serotonin (5HT)-zentrale Effekte: 5HT erhöht den urethralen Tonus, senkt die Detrusoraktivität und erhöht die Blasenkapazität.

Noradrenalin-zentrale Effekte: Noradrenalin erhöht den urethralen Tonus.

Abb. 1: Serotonin (5HT) und Noradrenalin – zentrale Effekte

Nervenbahnen von höheren Zentren des Nervensystems enden im Nucleus Onuf (S2–S4). Diese Nervenbahnen nutzen als Neurotransmitter Serotonin und Noradrenalin. Diese Neurotransmitter führen zu einer erhöhten pudendalen Nervenaktivität. Der Neurotransmitter Glutamat scheint eine entscheidende Rolle für die Aktivierung des N. pudendus zu spielen. Somit finden sich im Nucleus Onuf drei Transmitter: Glutamat, Serotonin und Noradrenalin.

Zusammenfassend scheint Glutamat die pudendale Aktivierung zu starten, Serotonin und Noradrenalin wirken am proximalen Ende des N. pudendus, indem sie das pudendale Kerngebiet der Motoneurone stimulieren. Acetylcholin arbeitet am distalen Ende des N. pudendus und führt zu einer Kontraktion des Rhabdosphinkters [9].

Eine Erhöhung der Pudendus-Aktivität im Nucleus Onuf führt zu einer verbesserten Kontraktion und verhindert eine Belastungsinkontinenz, falls eine plötzliche Druckerhöhung des Abdomens erfolgt.

Die Muskeln des Beckenbodens werden durch Motoneurone innerviert, die außerhalb des Nucleus Onuf in dem ventralen Horn des sakralen Rückenmarks entspringen. Eine Kontraktion dieser Muskeln kann die Lage der Urethra stabilisieren und bei abdomineller Belastung einen unwillkürlichen Urinabgang verhindern.

Duloxetin

Die Substanz Duloxetin ist ein kombinierter Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer und zeigt keine nennenswerte Bindungsaffinität für Rezeptoren von Neurotransmittern. Neben der Indikation »schwere bis mittelschwere Belastungsinkontinenz« wird Duloxetin auch zur Therapie der Depression eingesetzt.

Die Wirkung von Duloxetin in der Behandlung der Belastungsinkontinenz wird in der Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin am präsynaptischen Neuron im Nucleus Onuf des sakralen Rückenmarks gesehen (Abb. 1).

Die klinische Wirksamkeit einer Duloxetin-Behandlung bei Frauen mit Belastungsinkontinenz wird mit einer stärkeren urethralen Kontraktion und einem anhaltenden Sphinktertonus während der Speicherungsphase erklärt.

Die Wirksamkeit in einer Dosierung von 2 mal 40 mg wurde in vier doppelblinden, placebokontrollierten Studien gezeigt. 1.923 Frauen im Alter von 22 bis 83 Jahren nahmen teil. Von diesen erhielten 958 Duloxetin und 955 Placebo [3, 6, 7, 10].

Untersucht wurden die Häufigkeit von Inkontinenz-Episoden (IEF) aus Tagebuchaufzeichnungen und die Auswertung von speziell für die Harninkontinenz entwickelten Fragebögen zur Lebensqualität (I-QOL Scores). In allen vier Studien zeigten die mit Duloxetin behandelten Frauen eine 50%-ige oder höhere mediane Abnahme der IEF im Vergleich zu 33 % in der Placebogruppe.

Auch die Lebensqualität wurde bei den mit Duloxetin behandelten Frauen im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert (+9,2 vs +5,9 I-QOL Scores, $p < 0,001$).

Eine doppelblinde placebokontrollierte Studie mit Frauen ($n=109$, Alter von 33 bis 75 Jahren), die eine schwere Belastungsinkontinenz (mehr als 14 Inkontinenzepisoden pro Woche) hatten und auf eine Operation warteten, zeigte eine signifikante Reduktion der Frequenz der Inkontinenzepisoden (-60 % vs -27 %, $p < 0,001$), eine signifikante Verbesserung des I-QOL Scores (+10,6 vs 2,4, $p=0,003$) und eine Reduktion der Vorlagen (-34 % vs -4,8 %, $p=0,008$) in der Duloxetingruppe im Vergleich zu Placebo. 20 % (10/49) der Patientinnen, die mit Duloxetin behandelt wurden, hatten nach Beendigung der 8-wöchigen Behandlungsphase kein Interesse mehr an einer Operation, im Vergleich zu keiner (0/45) Patientin aus der Placebogruppe ($p=0,001$) [1].

Duloxetin bei älteren Patientinnen

Ältere Menschen (älter als 65 Jahre) zeigen häufig höhere Nebenwirkungsraten als jüngere. Medikamente werden durch altersbedingte physiologische Veränderungen, die mit Alterationen der Pharmakokinetik von Substanzen einhergehen, weniger gut toleriert. Ältere Menschen leiden, wie eingangs bereits erwähnt, häufiger an einer Harninkontinenz, daher wurde die Pharmakokinetik von Duloxetin auch bei älteren Menschen (12 gesunde Frauen im Alter von 65 bis 77 Jahren im Vergleich zu 12 gesunden jüngeren Frauen im

Alter von 32 bis 50 Jahren) im Rahmen einer Studie untersucht. Die Plasmakonzentrationsverläufe wurden nach einer einmaligen Gabe von 40 mg untersucht. Dabei zeigte sich bei den älteren Frauen eine statistisch signifikant niedrigere Eliminationsrate im Vergleich zu den jüngeren. Allerdings wurde weder für die apparente Clearance noch für das apparente Verteilungsvolumen ein statistisch signifikanter Unterschied gesehen.

Im zweiten Teil der Studie wurden die Daten mit denen von zwei Phase-2-Studien kombiniert und daraus ein Modell entwickelt, um die Pharmakokinetik unterschiedlicher Populationen zu ermitteln. Es zeigte sich, dass die apparente Clearance von Duloxetin mit zunehmendem Alter abnimmt. Dosisanpassungen wurden daraus nicht abgeleitet, da diese Veränderungen im Verhältnis zu interindividuellen Abweichungen in der Pharmakokinetik vernachlässigbar sind. Unerwünschte Ereignisse, die während dieser Studien auftraten, waren meist von leichter bis mäßiger Intensität. Es zeigte sich bei den älteren Frauen ein mit jüngeren Frauen vergleichbares Verträglichkeitsprofil für Duloxetin [8].

Verträglichkeit von Duloxetin

Nebenwirkungen wie Übelkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Schlafstörungen, Verstopfung, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit und Durchfall wurden signifikant häufiger unter Duloxetin genannt und traten bei mindestens 5 % der Patientinnen auf. Übelkeit war die häufigste Nebenwirkung. Sie trat innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der Behandlung auf. Die Intensität war meist leicht bis mäßig. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen mit Übelkeit wurde ein Abklingen innerhalb einer Woche und bei mehr als zwei Drittel der Patientinnen innerhalb eines Monats beobachtet. Die Duloxetingroupen zeigten eine signifikant höhere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen als die Placebogruppen [3, 6, 7, 10].

Zusammenfassend ist durch die Substanz Duloxetin erstmals ein medikamentöser Therapieansatz zur Behandlung der Belastungsinkontinenz mit gut belegter Wirksamkeit und Verträglichkeit möglich.

Literatur

1. Cardozo L, Drutz HP, Baygani SK, Bump RC: Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence. *Am Coll Obstet Gynecol* 2004; 104: 511-9
2. de Groat WC, Downie J, Levin A, et al: Basic neurophysiology and neuropharmacology. In: Abrams P, Khoury S, Wein A (eds): *Incontinence*. Health Publications Ltd. Plymouth UK 1999, 105-154
3. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC: Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo for the treatment of north American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003; 170: 1259-63
4. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW: Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol* 1997; 32 (Suppl 2): 3-12
5. Jost WH (ed): *Neurologie des Beckenbodens*. Chapman & Hall, London, Glasgow, Weinheim 1997

6. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC: For the Duloxetine UI Study Group. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004; 93: 311-318
7. Norton P, Zinner N, Yalcin I, Bump R: Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 40-48
8. Skinner MH, Kuan H-Y: Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 54-61
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. *Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1014-24
10. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndaele JJ, Yalcin I, Bump RC for the Duloxetine UI Study Group: Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 249-257

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Wolfgang Jost
 Fachbereich Neurologie und Klin. Neurophysiologie
 Deutsche Klinik für Diagnostik
 Aukammallee 33
 D-65191 Wiesbaden
 e-mail: jost.neuro@dkd-wiesbaden.de