

Aus dem Deutschen Beckenbodenzentrum

St. Hedwig-Krankenhaus

DISSERTATION

Gibt es prädiktive Parameter für das Ansprechen auf Duloxetin in der Behandlung der
Belastungsharninkontinenz?

Zur Erlangung des medizinischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Nadine Schwertner-Tiepelmann

aus Kreuztal

- | | |
|--------------|---------------------------------|
| 1. Gutachter | Prof. Dr. med R. Tunn |
| 2. Gutachter | Priv.-Doz. Dr. med. K. Baessler |
| 3. Gutachter | Prof. Dr. med. C. Reisenauer |

Datum der Promotion: 24.02.2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	6
1.1. Formen der weiblichen Harninkontinenz.....	10
1.1.1. Belastungsharninkontinenz SUI.....	10
1.1.2. Dranginkontinenz.....	11
1.1.3. Mischharninkontinenz	12
1.1.4. Überlaufinkontinenz	12
1.1.5. Reflexinkontinenz	12
1.1.6. Extraurethrale Harninkontinenz	12
1.1.7. Psychogene Inkontinenz.....	13
1.2. Erklärungsmodelle	13
1.3. Diagnostische Optionen zur Objektivierung der Harninkontinenz	15
1.3.1. Klinischer Stresstest - Bonney - Probe	15
1.3.2. Vorlagenwiegetest	15
1.3.3. Urodynamik	17
1.3.4. Introitussonographie	19
1.3.5. Röntgendiagnostik.....	20
1.3.6. Urethrozystoskopie	20
1.4. Schweregrade der Harninkontinenz.....	20
1.5. Konservative nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der Belastungsharninkontinenz.....	21
1.5.1. Beckenbodengymnastik.....	21
1.5.2. Elektrostimulation	22
1.5.3. Magnetstimulationstherapie.....	23
1.5.4. Vaginalkonen	24
1.5.5. Adaptation des Lebensstils	24

1.6. Medikamentöse Therapieansätze	24
1.6.1. Östrogene	24
1.6.2. α - Adrenergika	25
1.6.3. Duloxetin.....	25
1.6.3.1 Indikationen Duloxetin - ein Serotonin - und Noradrenalinwieder- aufnahmehemmer: tägliche Behandlungskosten: 2,54€ (130)	26
1.6.3.2 Wirkprinzip Duloxetin	26
1.6.3.3 Pharmakokinetik Duloxetin	27
1.6.3.3.1 Kurzüberblick Cytochrome CYP	28
1.6.3.3.2 Metaboliserstatus	29
1.6.3.3.3 Pharmakainteraktionen via CYP 1A2 und 2D6.....	32
1.6.3.4 Kontraindikationen Duloxetin	35
1.7. Serotoninsyndrom und Serotoninrezeptorverteilung – ihre Bedeutung bei duloxetintypischen Nebenwirkungen.....	35
1.8. Therapieprinzip	37
2. Zielstellung	38
3. SUIT Stress Urinary Incontinence Treatment Study	42
3.1. Studienbeschreibung	42
3.2. Methodik	45
3.2.1. Patientinnenauswahl.....	49
3.2.2. Statistische Analyse.....	53
3.3. Ergebnisse	53
3.3.1. Deskriptive Statistik	53
3.3.2. Univariable Analyse.....	56
3.3.3. Multivariable logistische Regressionsanalyse.....	58

3.4. Ergebnisse Subgruppenanalysen	59
3.4.1. Duloxetin und Komedikation	59
3.4.2. Duloxetinwirkung bei Hypertonikerinnen.....	64
3.4.3. Duloxetinwirkung bei Patientinnen unter Glukokortikoidtherapie	65
3.4.4. Duloxetinwirkung bei chronischem Nikotinabusus.....	67
3.4.5. Duloxetintherapieerfolg in Abhängigkeit vom BMI	72
3.4.6. Duloxetintherapieerfolg in Abhängigkeit vom Operationsstatus.....	75
4. Diskussion.....	78
4.1. Interpretation der Subgruppenanalysen	82
4.2. Metaboliserstatusbestimmung vor Therapieeinleitung nötig?	90
4.3. Passagere Komedikation mit z.B. MCP zur Verringerung nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche?	90
4.4. Präzise Evaluation von Komorbiditäten und Komedikationen vor Therapiebeginn mit Yentreve.....	91
4.4.1. Tamoxifen und Duloxetin	91
5. Zusammenfassung	95
6. Tabellen zur Statistik	99
7. Eigenständigkeitserklärung	114
8. Danksagung	115
9. Lebenslauf	116
10. Abkürzungen	117
11. Abbildungslegende.....	119
12. Literaturverzeichnis	121

1. Einleitung

Bei der derzeitigen demographischen Entwicklung in Deutschland mit 1,37 Kindern / Frau und der damit verbundenen Alterung der Gesellschaft bei steigender Lebenserwartung - diese beträgt derzeit 82,7 Jahre für ein neugeborenes Mädchen (1) – ist mit einem Anstieg der Prävalenz harninkontinenter Frauen in den kommenden Jahren / Jahrzehnten zu rechnen. In den USA wurden 1995 ca. 12,4 Billionen US \$ für Patientinnen mit unwillkürlichem Urinverlust ausgegeben (2). Die Prävalenz der Harninkontinenz ist nicht genau zu bestimmen, da viele Frauen aus Schamgefühl und / oder Unwissenheit über den Krankheitswert einer bestehenden Inkontinenz und in Unkenntnis der durchaus vorhandenen Therapiemöglichkeiten dieses Problem nicht thematisieren. Ebenso wahrscheinlich scheint auch auf Seiten der Ärzte eine eventuell bestehende Inkontinenz nicht systematisch eruiert zu werden. Derzeit leben in Deutschland schätzungsweise 9-15 Millionen inkontinente Frauen, die jährliche Behandlungskosten in Milliardenhöhe verursachen. Die Gesamtkosten lassen sich nur schwer erfassen, da ein großer Teil der Kosten (zum Beispiel für Inkontinenzmaterialien) von den Betroffenen selbst getragen wird. Die GKV-Ausgaben für inkontinenzspezifische Arzneimittel betragen 106 Millionen € im Jahr 2004 (3).

Die Gmünder Ersatzkasse (GEK) mit 1,4 Millionen Versicherten gab 2003 für Inkontinenzhilfen knapp 2,8 Millionen € aus (3,9 % aller Hilfsmittelausgaben), das waren 194 € pro 100 weibliche und 197 € pro 100 männliche Versicherte (4), 2008 belief sich diese Summe auf knapp 5,4 Mio € bei inzwischen ca. 1,8 Mio Versicherten (5). Für die gesetzlich Krankenversicherten insgesamt dürfte dieser Durchschnittsbetrag höher sein, da bei ihnen der Anteil der Älteren und Hochbetagten insbesondere bei den Frauen erheblich größer ist als unter den GEK-Versicherten. Ambulante und stationäre inkontinenzbezogene Kosten, auch zur Behandlung der Folgen (z.B. Dekubiti), sind bei den hier aufgeführten Ausgaben noch nicht enthalten.

Umso wichtiger ist es, auch aus gesundheitsökonomischer Sicht, bei einem steigenden Anteil multimorbider Patientinnen eine wirkungsvolle kosteneffiziente Therapie anbieten zu können.

Die Ätiologie der Belastungsharninkontinenz ist multifaktoriell. Eine Bindegewebsschwäche mit verändertem Kollagenmetabolismus (6-8), Alter (9-12),

Ethnizität (13-16) , Gravidität (17, 18), Parität (9, 17, 19-26) und vaginale Entbindung (18, 24, 27-30) (mit Episiotomie (17, 31)), hormonelle Imbalance (32, 33), vorausgegangene Operationen im Beckenbereich (9, 15), neuromuskuläre Dysfunktion oder Traumata (34-37), tragen ebenso zu ihrer Entstehung bei wie Übergewicht (9, 15, 17, 22, 30, 38-42), chronische Lungenerkrankungen (22, 43, 44), Nikotinabusus (45, 46), schwere körperliche Arbeit (46) und chronische Verstopfung (17, 43). Der Einfluss des geburtshilflichen Vorgehens wird uneinheitlich bewertet und kontrovers diskutiert.

Mehrere Studien / Reviews kommen zu dem Schluss, dass eine Sectio mit einem geringeren Harninkontinenzrisiko verbunden sei als eine vaginale Entbindung ((18, 24, 30, 47-49), insbesondere bei Mehrlingsschwangerschaften (50)). Begründete Zweifel daran bestehen (51, 52). Medizinische Eingriffe wie die Episiotomie, die eigentlich den Beckenboden der Frau unter der Geburt schützen soll, werden inzwischen eher als Risikofaktor für eine Beckenbodenschädigung und eine Inkontinenz angesehen (53-55). Nach Beassler et al. ist davon auszugehen, dass ein Dammschnitt keine Harninkontinenzprophylaxe darstellt (56). Auch die Cochrane Collaboration kommt zu dem Ergebnis, dass ein restriktiver Episiotomieinsatz nicht mit einem erhöhten Harninkontinenzrisiko UI verbunden ist (57).

Frauen, die während ihrer Schwangerschaft Inkontinenzepisoden erlebt haben, haben ein erhöhtes Risiko auch postpartal an unfreiwilligem Harnabgang zu leiden (28, 47). Stark assoziiert mit postpartaler de novo UI waren in der norwegischen Kohortenstudie von Wesnes et al. (47) die Verwendung von Zange und Vakuum, ferner fanden sie eine Assoziation von höherem Body Mass Index BMI und ein höheres maternales Alter inkontinenter Schwangerer im Vergleich zu kontinenten Schwangeren.

Ferner unterstreichen Rortveit et al. (12), dass Parität vor allem im fertilen und frühen postmenopausalen Alter mit Belastungs- und Mischharninkontinenz assoziiert ist, nicht jedoch bei > 65 jährigen Patientinnen.

Dies unterstreicht die multifaktorielle Genese der Belastungsharninkontinenz.

Die große Bedeutung der genetische Disposition konnten auch Buchsbaum et al. bestätigen. In ihrer 2005 publizierten Studie verglichen sie Schwesternpaare im postmenopausalen Alter und fanden keinen Unterschied bezüglich Häufigkeit, Typ und Schwere von Harninkontinenz zwischen kinderlosen Frauen und ihren Schwestern, die

vaginal entbunden hatten. Eine hohe Übereinstimmung gab es jedoch zwischen den jeweiligen Schwestern (58).

Viele Patientinnen mit Bindegewebsschwäche entwickeln im Laufe ihres Lebens neben Varizen und / oder Hernien einen Descensus vaginae et uteri und / oder eine Harninkontinenz. Dass auch medizinisch korrekt indizierte Operationen nach technisch einwandfreier Durchführung zur späteren Entwicklung einer Inkontinenz beitragen können (insbesondere die Hysterektomie) wird schon seit Jahren kontrovers diskutiert. Im Jahr 2000 konnte in einer Meta-Analyse gezeigt werden, dass durch eine Gebärmutterentfernung von einer Risikoerhöhung für das (spätere) Auftreten einer Inkontinenz ausgegangen werden muss (59). Auf wie viele Frauen dies zutreffend wäre, sei exemplarisch am Beispiel Bremen gezeigt, der hiesige Gesundheitsbericht 2001 zitiert eine Erhebung in Bremen, wonach 40 % der 65- bis 69-jährigen Frauen hysterektomiert sind (60). Van der Vaart et al. (61) fanden 2002 für hysterektomierte Frauen ein erhöhtes Risiko für Urgeinkontinenz, jedoch kein erhöhtes Risiko für das spätere Auftreten von Belastungsharninkontinenz.

Auch gilt es bestehende Komorbiditäten zu berücksichtigen.

Immer mehr Menschen erkranken am metabolischen Syndrom. Adipositas als Risikofaktor für die Entwicklung einer Harninkontinenz wurde bereits erwähnt. Insbesondere starkes Übergewicht führt zu einer chronischen Druckerhöhung auf den Beckenboden. Dieser kann dann infolge von Überlastung eine plötzliche Drucksteigerung im Bauchraum (z.B. beim Husten) nicht mehr voll kompensieren. In mehreren (epidemiologischen) Studien wurde für Frauen ein Zusammenhang von BMI und Harninkontinenz festgestellt (9, 41, 42, 62). Diabetes mellitus an sich - sowohl Typ I (42) als auch Typ II (15, 63) - ist mit einem erhöhten Risiko für Harninkontinenz verbunden (64). Die Gesamtprävalenz des Diabetes mellitus Typ II beträgt in Deutschland 5 - 6%, wobei von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen wird (64-66). Nach Schätzungen des European Health Report der WHO litten 2005 europaweit 22,5 Millionen Erwachsene an einem Diabetes mellitus Typ II - Tendenz steigend - weltweit waren es im Jahr 2000 insgesamt 171 Mio Menschen, 2030 werden 366 Mio Diabeteskranke erwartet (67). Bei Diabetikerinnen bedingen am ehesten die mikrovaskulären und neurologischen Folgeschäden (im Rahmen der diabetischen Polyneuropathie) die Verschlechterung der Kontinenz (63). So weist ca. jeder dritte

Diabetiker nach 15 Jahren Krankheitsdauer mikroangiopathische Veränderungen (z.B. im Rahmen einer Kimmelstiel-Nephropathie oder Retinopathie) auf.

Auch die Koexistenz von Depression und Harninkontinenz gilt es zu berücksichtigen (9, 43, 68). Ob jedoch das Vorhandensein der Harninkontinenz die Depression bedingt, oder beide eine gemeinsame Pathogenese (zum Beispiel defizitäre Transmitter/-rezeptoren) haben, ist ungewiss.

Welche Rolle Lebensgewohnheiten wie Koffein-, Tee- und Nikotinkonsum auf die Kontinenz spielen, ist noch nicht abschließend geklärt. Zum Gegenstand einer großen norwegischen Studie (46) wurde dies 2003, ein Zusammenhang wurde nahegelegt.

Ebenso gilt es, den möglichen negativen Einfluss von Medikamenteneinnahmen auf die Kontinenz zu erfassen. So fördern Diuretika durch eine stark vermehrte Flüssigkeitsexkretion Inkontinenzsymptome, aber auch eine Verringerung des Blasenaußwiderstandes kann Belastungsharninkontinenz hervorrufen. Mögliche Pharmazeutika sind Angiotensinconvertierungszym-Inhibitoren (häufige Nebenwirkung: bradykininbedingter Husten und damit verbundener intraabdominaler Druckanstieg), Benzodiazepine und alpha-Sympaholytika (Antihypertensiva).

Füsgen fasste mögliche Ursachen für eine vorübergehende Harninkontinenz in dem Akronym DIAPPERS (in Anlehnung an das englische Wort Windeln »diapers«) zusammenfassen. Es steht für **D**elirium (Verwirrtheit), (**I**n) (Harnwegs) **I**nfektion, **A**trophe (mit Rückbildung der Schleimhaut verbundene) Harnröhrentzündung / Scheidentzündung, **P**sycho gene Gründe, **P**harmakotherapie, **E**xzessive Harnausscheidung, **R**estricted (d.h. eingeschränkte) Mobilität und **S**tuhlmassen im Enddarm (69).

Der Anteil kontinenter Frauen verhält sich invers zum Alter. Etwa 28 % der Frauen leiden unter Harninkontinenz (11). Der Anteil inkontinenter Frauen unter 29 Jahren beträgt ca. 12 %, in der Altersgruppe 30-40 Jahre ca. 19 %, unter den 40-50 jährigen ca. 26 % (18) und liegt in der Altersgruppe 80+ bei über 35 % (70).

Hampel et al. (71) beschrieben die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Inkontinenzformen. 49 % der inkontinenter Frauen leiden unter einer Belastungsharninkontinenz, 29 % an einer Mischharninkontinenz und 22 % an einer

Dranginkontinenz. Die therapeutischen Optionen (z.B. Anticholinergika bei Urgeinkontinenz oder selektive Serotoninreuptakeinhibitoren SSRI bei Belastungsharninkontinenz) unterscheiden sich je nach Inkontinenzsubtyp, so dass eine möglichst exakte Diagnose essentiell für eine erfolgreiche Therapie ist.

Das im Rahmen der 2008 stattgefundenen ICS –Tagung in Berlin aufgeworfene Problem des sehr heterogenen Therapieerfolges des SSRI Duloxetin (Yentreve®), dem einzigen seit 2004 in Deutschland zur Therapie der mittelschweren und schweren Belastungsharninkontinenz zugelassenen Medikaments, bedarf der differenzierten Betrachtung.

Warum tolerieren deutsche Frauen Duloxetin mitsamt seiner Nebenwirkungen so viel besser als zum Beispiel schwedische Patientinnen (SUIT-Studie)? Liegt dies an einer größeren Bereitschaft, die Belastungsharninkontinenz als chronische Erkrankung wahrzunehmen und konsekutiv über Jahre Medikamente einzunehmen? Klären deutsche ÄrztInnen sorgfältiger über mögliche Nebenwirkungen auf? Unterscheiden sich die Dosierschemata sowie Empfehlungen bezüglich der Startdosis signifikant? Oder differieren die Patientinnen bezüglich Risikofaktoren, Komorbiditäten und Compliance in den untersuchten europäischen Ländern?

Bereits 1998 wurde die Harninkontinenz als Krankheit auf der Konsensuskonferenz der WHO und der International Continence Society anerkannt. Die Frage der Diagnostik und Therapie hat zunehmend an Bedeutung gewonnen (72).

1.1. Formen der weiblichen Harninkontinenz

Die International Continence Society definiert Harninkontinenz als Leiden an jeglichem unfreiwilligem Harnverlust (73). Unterschieden werden:

1.1.1. Belastungsharninkontinenz SUI

Ein Harnverlust aufgrund einer urethralen Verschlussinsuffizienz bei intraabdominaler oder passiver intravesikaler Drucksteigerung ohne nachweisbare Detrusoraktivität wird als Stress- bzw. Belastungsharninkontinenz bezeichnet (74). Dieser unfreiwillige

Urinabgang unter körperlicher Belastung ist die häufigste Form der Inkontinenz bei Frauen in fragebogenbasierenden epidemiologischen Studien (16, 70). Während die Inzidenzen für SUI postmenopausal abnehmen (70, 75) steigen die Inzidenzen für Drang- und Mischharninkontinenz (9, 70, 75).

1.1.2. Dranginkontinenz

Als Dranginkontinenz wird Urinverlust aufgrund eines imperativen Harndranges bezeichnet. Hierbei wurden eine motorische und eine sensorische Form unterschieden. Bei der motorischen Variante wird trotz normaler sensorischer Impulse die Miktion infolge einer zentralen Störung eingeleitet. Ungehemmte Detrusorkontraktionen treten sowohl spontan als auch nach Provokation - z.B. Eiswasser - (76) auf. Bei der sensorischen Form gehen vermehrt sensorische afferente Nervenimpulse von der Blasenwand aus. Gründe hierfür sind Zystitis, Tumore oder Blasensteine. Kennzeichnend für die sensorische Dranginkontinenz ist die eingeschränkte Compliance bei ungestörter Detrusorfunktion.

In der neuen ICS-Terminologie ab 2002 wird diese Unterscheidung nicht mehr vorgenommen und eine OverActiveBladder OAB nun folgendermaßen definiert: Harndrang mit oder ohne Dranginkontinenz, der gewöhnlich mit einer erhöhten Miktionsfrequenz und einer Nykturie einhergeht, ohne dass eine Infektion oder sonstige Erkrankung vorliegt (77). Der Anteil dranginkontinenter Patientinnen steigt mit zunehmendem Alter (78, 79). Während bei den unter 44 jährigen Frauen laut Milsom nur 9 % unter einer OAB leiden, sind es in der Altersgruppe der Frauen zwischen 55 und 69 Jahren mit ca. 17 % bereits doppelt so viele, bei den 70 - 74 Jährigen 22 % und bei den >75 Jährigen ca. 31 % (78). Ähnlich hohe Prävalenzen konnten auch Stewart et al. (79) zeigen, jedoch mit einer dezenten Abnahme innerhalb der Gruppe der über 75 jährigen Frauen.

Auch situationsabhängige Ereignisse mit Urinverlust aufgrund einer defizitären zentralnervösen Hemmung, z.B. die Giggle-Inkontinenz (Urinverlust beim Kichern) oder der Urinabgang beim Geschlechtsverkehr, gehören zur Gruppe der Dranginkontinenz (80).

1.1.3. Mischharninkontinenz

Mischharninkontinente Patientinnen beklagen einen Urinverlust in Verbindung mit imperativen Harndrang und bei Belastung.

1.1.4. Überlaufinkontinenz

Eine Überlaufinkontinenz entsteht sobald der Blasendruck den Harnröhrenverschlussdruck bei Blasenwandüberdehnung ohne Detrusorkontraktionen übersteigt. Ursächlich hierfür sind Obstruktionen im Abflußtrakt wie Urethrastrikturen sowie Innervationsstörungen (z.B. bei Tumoren im kleinen Becken, im Rahmen einer Polyneuropathie bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus oder als Folge einer lower motor neuron laesion (LMNL) mit schlaffer denervierter Blase (81, 82).

1.1.5. Reflexinkontinenz

Zu einer Reflexinkontinenz kommt es durch Nervenläsionen oberhalb des sakralen Miktionszentrums in Höhe von S2-S4 (upper motor neuron laesion (UMNL) oder „neurogene Blase“) im Rahmen einer hohen Querschnittslähmung oder bei der Multiplen Sklerose. Die vom Gehirn ausgehenden hemmenden Impulse entfallen, so dass es zu einem Überwiegen der Aktivitätsimpulse des sakralen Miktionszentrums und damit zu einer abnormalen spinalen Reflexantwort kommt (16). Das Vorliegen einer Reflexinkontinenz sollte in Erwägung gezogen werden bei Patientinnen mit Z.n. Apoplex, seniler Demenz, Parkinson, Polyneuropathien (ethyltoxisch, diabetisch, medikamenteninduziert), Multipler Sklerose= Myelitis disseminata, Bandscheibenprolaps und Diabetes mellitus (83).

1.1.6. Extraurethrale Harninkontinenz

Kommt es durch einen Bypass des intakten Sphinkterapparates zu einem unwillkürlichen Urinverlust, so bezeichnet man dies als extraurethrale Inkontinenz. Beispiele hierfür sind Uretherektopien mit Mündung distal des Verschlussapparates sowie postoperative oder postradiogene Fisteln.

1.1.7. Psychogene Inkontinenz

Eine psychogene Inkontinenz sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein morphologisches Korrelat fehlt und Verhaltensstörungen, Aufmerksamkeits-Defizit-Störungen bzw. Wahrnehmungsstörungen (Perzeptionsstörungen) bestehen.

1.2. Erklärungsmodelle

Die Entstehung einer Harninkontinenz ist multifaktoriell. Tunn et al. prägten 2001 den Begriff Kontinenz - Kontroll - System. Zur Aufrechterhaltung der Kontinenz gehören die Komponenten regelrechte Harnröhrenanatomie, intakte Beckenbodenmuskulatur (Musculus levator ani) mit funktionierender neuralen Versorgung des unteren Harntraktes sowie die endopelvine Faszie. Unter endopelviner Faszie versteht man hierbei den bindegewebigen Halteapparat sowie die bindegewebige Kittsubstanz zwischen Blase, Urethra und M. levator ani. Alle Faktoren bewirken durch ein ausgewogenes Zusammenspiel Kontinenz (84).

Die **Druck-Transmissionstheorie** nach Enhörning (85) bzw. das periurethrale Erklärungsmodell setzt einen normalerweise im abdominopelvinen Gleichgewicht liegenden Blasen Hals voraus. Zu einem Harnverlust kommt es seiner Ansicht nach dann, wenn der Blasen Hals unterhalb der Beckenbodenebene liegt und damit ein Druckgradient aufgebaut wird, selbst wenn der intraabdominelle Druck den urethralen Verschlussdruck nur kurz übersteigt. Diese Theorie wurde vielfach kritisiert, da Untersuchungen gezeigt haben, dass rein physikalisch keine Drucktransmission aus der Bauchhöhle auf die Urethra stattfinden kann (86-88). Ein positiver Urethroverschlussdruck entsteht bei Belastung jedoch durch einen aktiven Kontinenzmechanismus dank intakter quergestreifter Muskulatur des M. sphincter urethrae und des M. levator ani (86, 89).

Petros und Ulmsten (90) stellten die **Integritätstheorie** auf. Als mögliche anatomische Defekte, die zu einer Inkontinenz führen können, identifizieren diese suburethrale vaginale Defekte, Vernarbungen und Spannung der Blasen Halszone, insuffiziente Ligamenta pubourethralia, Erschlaffung der Sacrouterinligamente, Erschlaffung der Ansatzstellen zwischen Vagina und M. pubococcygeus sowie Störungen der quergestreiften Muskulatur.

In der **Hängematten-Hypothese** nach DeLancey (91) wird postuliert, dass die Urethrahinterwand von der vorderen Vaginalwand hängemattenartig eingebettet wird. Die seitliche Vaginalwand ist durch fibromuskuläre Fasern am M. levator ani fixiert, die bei Kontraktion zu einer Spannung der vorderen Vaginalwand und konsekutiv zu einer Ventralisierung der Urethra führen. Sowohl bindegewebige Defekte der Fascia endopelvina als auch muskuläre Defekte des M. levator ani könnten demnach infolge einer Imbalance des komplexen Kontinenzmechanismus eine Streßharninkontinenz bedingen.

Eine **proximale und distale Schlingenbildung** ventral der Urethra durch Anteile des Musculus pubococcygeus sowie mediale Anteile des Musculus puborectalis spielen sehr wahrscheinlich ebenfalls eine Rolle für die Aufrechterhaltung der weiblichen Harnkontinenz, indem sie die Urethra von ventral komprimieren (92). Die medialen M. Puborectalisanteile wurden von Oelrich (93) und DeLancey (94) als M. compressor urethrae bezeichnet. R. Tunn, W. Fischer und St. Paris stellten in ihrer Studie „MR Imaging of birth-related changes in the attachment between the vagina and the pubococcygeus muscle“ (95) die Hypothese auf, dass es durch Schwangerschaft oder Geburt zur Induktion von pubococcygealen Muskelfasern ausgehend von Bindegewebsfasern kommt. Die Abwesenheit dieser pubovaginalen Muskelfasern (in die laterale Vaginalwand inserierende Anteile des M. pubococcygeus) bei 12 von 39 inkontinenten Frauen bzw. solchen mit Organprolaps werteten sie als Beteiligung dieser Muskelfasern bei der Kontinenzaufrechterhaltung. Ursächlich für die Abwesenheit könnten eine fehlende Transformation oder mögliche Geburtsverletzung sein. Eine klinische Bestätigung findet sich auch in dem erstmals durch White eingeführten Terminus des „paravaginalen Defekts“.

DeLancey et al. kamen 2009 zu dem Schluss dass alleine anhand des maximalen urethralen Verschlussdrucks 50% der Frauen mit Belastungsharninkontinenz klassifiziert werden können (96). Da bei jüngeren Frauen der urethrale Verschlussdruck deutlich höher ist, als jener älterer Frauen, hypothetisierten sie, dass bei dieser Population ein signifikanter Schaden im Bereich des urethralen Supportes notwendig ist, um in einer Belastungsharninkontinenz zu münden. Ferner sei bei älteren Frauen nicht primär der urethrale Support im Kontext der Hammock-Hypothese für den Aufrechterhalt der Kontinenz verantwortlich sondern der urethrale Verschlussdruck.

Um dem komplexen Zusammenspiel von Urethra, M. levator und endopelviner Faszie zur Sicherung der Stressharnkontinenz Rechnung zu tragen, können diese zum Begriff **Stressharnkontinenz-Kontrollsystem** konvergiert werden (84).

1.3. Diagnostische Optionen zur Objektivierung der Harninkontinenz

Ziele der Diagnostik sind das Erfassen der Inkontinenzform und des Schweregrades. Basismaßnahmen sind hierfür die Erhebung der Anamnese sowie des individuellen Beschwerdebildes, des gynäkologischen Status mit Inspektion und Palpation einschließlich Beckenbodenbewertung sowie die Abgrenzung möglicher zentraler oder lateraler Defekte, eine Urinuntersuchung, Restharn- und Kapazitätsprüfung, einfache Funktionstests sowie die Auswertung eines Miktionskalenders (74). Ferner gehören eine Palpation des Abdomens (zum Ausschluss eines tumorösen Geschehens im kleinen Becken) , ein neuro-urologischer Status mit Beurteilung des Segmentes S2 - S4 (Erfassen zum Beispiel bestehender Reithosenparästhesien) sowie die Beurteilung von Analsphinktertonus, Kontraktion und Reflexen zur klinischen Untersuchung (97).

1.3.1. Klinischer Stresstest - Bonney - Probe

Der klinische Stresstest - Aufforderung zum Husten bei Reponation einer bestehenden Zystozele - ist integraler Bestandteil der klinischen urogynäkologischen Untersuchung. Fällt dieser positiv aus, so tritt unter repetitiver Hustenprovokation ein unwillkürlicher Urinverlust im Sinne einer Belastungsharninkontinenz auf.

1.3.2. Vorlagenwiegetest

Während der klinische Stresstest oft nur eine grobe Orientierung bezüglich der Harninkontinenzstärke erlaubt (Fehlerquellen hierbei sind zum Beispiel nicht ausreichend starke Hustenstöße aus Angst der Patientin, keine wiederholte Aufforderung zum Husten), ist der Vorlagenwiegetest ein einfach durchzuführendes, objektives Mittel zur Quantifizierung des Urinverlustes unter standardisierten

Bedingungen (98). Somit kann auch bei negativem Stresstest eine bestehende Harninkontinenz detektiert werden.

1987 wurde der „ein Stunden-Pad-Test“ von der ICS standardisiert (98). Hierbei trinkt die Probandin zunächst 500ml Flüssigkeit - alternativ kann ein halber Liter via Katheter in die Blase instilliert werden. Nach einer halbstündigen Wartezeit wird die Patientin mit einer ausgewogenen Vorlage versehen und muss, unter Vermeidung der Blasenentleerung, unter Aufsicht typische Belastungs- bzw. Drangsituationen durchleben. Sie wird aufgefordert zunächst zu gehen und Treppen zu steigen, 10 Mal aus dem Sitzen aufzustehen und 10 Mal kräftig zu husten, muss 60 Sekunden auf der Stelle rennen und 5 Mal etwas vom Boden aufheben. Außerdem muss sie die Hände 60 Sekunden unter fließendem Wasser waschen. Anschließend wird die Vorlage erneut gewogen und die Spontanmiktion mit Volumenbestimmung erfolgt. Lose betonte die Notwendigkeit eines definierten Harnblasenvolumens um eine hohe Reliabilität zu erlangen (99).

Bei einem Wiegeergebnis von	< 2 g	besteht	keine Harninkontinenz
	2 – 10 g		leichte HIK (Grad 1)
	10 – 50 g		mittelschwere HIK (Grad 2)
	– 100 g		schwere HIK (Grad 3)
	> 100 g		sehr schwere HIK (Grad 4)

Ferner existieren Vorlagenwiegetestvarianten über 24, 48 und 72 Stunden (100, 101), die Reliabilität des 1 Stunden Pad-Test wurde bereits 1989 heftig kritisiert und die Verwendung des 24 Stunden Pad-Tests empfohlen (102). Nach O’Sullivan liegen die Grenzwerte für milde Harninkontinenz im 24 Stunden Pad-Test zwischen 1,3 und 20 g, für moderate HIK bei 21-74 g und für schwere HIK ab einem Padgewicht von 75 g (103). Dieser weist eine hohe Reliabilität ($r = 0,881$) auf (104) und korreliert in der Primärsituation gut mit dem ICIQ-SF (105) - einem validierten Fragebogen zur Erfassung der Harninkontinenzschwere und den diesbezüglichen Auswirkungen auf die Lebensqualität (106). In den Empfehlungen der DGGG aus dem Jahr 2008 hat der Pad - Test keinen Stellenwert in der Routinediagnostik der femininen Belastungsharninkontinenz und bleibt speziellen Fragestellungen vorbehalten (97).

1.3.3. Urodynamik

Die konventionelle urodynamische Messung erfolgt mit artifizieller Füllung der Harnblase mittels transurethralem Katheter mit einer definierten Flüssigkeit (NaCl) und Füllgeschwindigkeit (20 -70ml / min). Die physiologische Füllungsgeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit in ml / min die geringer ist als das Körpergewicht in kg / 4. Während der Füllungszystometrie wird die Druck-Volumen-Beziehung der Blase gemessen und die Blasensensitivität beurteilt. Detektiert werden der *erste Harndrang* – bei Auftreten dieses Gefühls würde der Patient normalerweise eine Toilette aufsuchen, ein Herausögern der Miktion ist jedoch noch möglich; *gesteigerte Blasensensitivität* : hier tritt bereits bei einer Blasenfüllung < 100 ml der erste Harndrang auf, der dann fortwährend bestehen bleibt; *verminderte Blasensensitivität* : hier tritt der erste Harndrang erst bei Volumina größer als 300 ml auf; *fehlende Blasensensitivität*; *starker Harndrang* : der permanente Wunsch nach Blasenentleerung ohne Angst vor Urinverlust; *imperativer Harndrang*; *Blasenschmerzen* oder ein *indirektes Füllungsgefühl* (z.B. Völlegefühl im Unterbauch). Ferner erfolgt eine Beurteilung des M. detrusor, eine Hyperreaktivität kann spontan oder post provocationem auftreten, und führt zu unwillkürlichen Detrusorkontraktionen während der Füllung. Hierbei können eine phasische (mit wellenförmigem Verlauf und gelegentlichem Urinverlust) und eine terminale Hyperreaktivität (eine einzelne unwillkürliche Kontraktion, die bei Erreichen der zystometrischen Kapazität auftritt und nicht unterdrückt werden kann und unweigerlich zur Miktion führt) unterschieden werden. Eine Unterscheidung nach zugrundeliegender Ursache sollte, sofern möglich, erfolgen. (Neurogen = früher Detrusorhyperreflexie; nicht – neurogen = früher Detrusorinstabilität) (107).

Als *leak point pressure* LPP bezeichnet man den Druck, bei dem unter Provokation ein Harnverlust beobachtet werden kann. Inkontinenz tritt dann auf, wenn der intravesikale Druck den maximalen Urethradruck übersteigt. Dementsprechend ist der LPP identisch mit dem urethralen Verschlussdruck(107).

Hierbei können der *Detrusor leak point pressure*, der *Valsalva Leak point pressure* sowie der *Cough leak point pressure* unterschieden werden. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten mit Myelomeningozelen wird der Detrusor leak point pressure als Maß des passiven urethralen Widerstandes bestimmt, um eine Risikoevaluation bezüglich der Entwicklung eines vesikourethralen Refluxes beziehungsweise einer

oberen Harntraktstauung zu erreichen. Hierbei kommt es ohne abdominelle Ursache zu einer Detrusordruckerhöhung und damit einhergehendem Urinverlust. Ein signifikante Risikoerhöhung tritt bei 40 cm H₂O auf und beträgt für den vesikourethralen Reflux 68 % bzw. für eine Stauung im Bereich des oberen Harntraktes 81 % (107).

Der Valsalva leak point pressure wird seit knapp 20 Jahren zum qualitativen Nachweis einer Belastungsharninkontinenz verwendet. Problematisch ist die fehlende Standardisierung bei der Leak Point Pressure Messung. So variieren die gemessenen Drücke deutlich je nach Stärke des transurethralen Katheters (Anstieg mit zunehmender Stärke) und in Abhängigkeit des Messpunktes (erniedrigt wenn vaginale statt transurethrale Messung erfolgt). Weitere Einflussgrößen sind das Ausmaß der Blasenfüllung sowie die Art der Provokation (Husten oder Valsalva) (107).

Solange das Inkontinenzereignis von der untersuchenden Person manuell erfasst und registriert werden muss, können die LPP (aufgrund der sich in der Reaktionszeit durchaus verändernden Drücke) nur als ungefähre Werte angenommen werden. Durch den Einsatz spezieller „urethral conductance“- Katheter scheint eine Möglichkeit zu bestehen, diese Einflussgröße auszuräumen. Diese weisen einen speziellen Sensor auf, der im Bereich des Meatus urethrae externus plaziert wird und Urinverlust registriert, sobald der Sensor angefeuchtet wird.

Der Cough leak point pressure als Zeichen einer Belastungsharninkontinenz erfasst Urinabgang drucksimultan mittels Uroflowmeter (leak flow) und ist damit unabhängig von Katheterstärken (107). Indikationen für die LPP - Messung sind demnach V.a. Belastungsharninkontinenz, eine neurogene Detrusorhyperreaktivität sowie eine verminderte Blasendehnung.

Eine verminderte Blasencompliance besteht bei < 20 . Unter Compliance wird das Verhältnis zwischen Volumenänderung der Harnblase und Änderung des Detrusordruckes verstanden.

Auch die Detrusorfunktion während der Miktion wird erfasst: Hyperkontraktilität mit ggf. vorhandener prolongierter Kontraktion, Hypokontraktilität mit reduzierter Druckamplitude und verlängerter Blasenentleerung sowie Restharnbildung oder Akontraktilität.

Ferner wird die Harnröhrenfunktion während der Füllungszystometrie beurteilt. Kommt es ohne intraabdominellen Druckanstieg und trotz fehlender Detrusorhyperaktivität zu ungewolltem Urinabgang so liegt eine Harnröhrenrelaxation mit Inkontinenz = instabile Urethra vor. Messungen mittels Mikrotip ermöglichen ein Erfassen der funktionellen Urethralänge, des maximalen Urethroverschlussdruckes sowie der Drucktransmission beim Husten (107, 108).

Die Urogenitalsonographie zur Beurteilung der Urethramobilität, einer Trichterbildung und eines möglicherweise vorhandenen Descensus vesicae sowie urodynamische Messungen zur Evaluation der urethralen Verschlussfunktion unter statischen und dynamischen Bedingungen sollten sich im Sinne einer komplexen Diagnosesicherung anschließen.

1.3.4. Introitussonographie

Die Introitussonographie ist im Rahmen der non-invasiven Urodynamik die ideale Ergänzung zur Uroflowmetrie (108).

In den 80er Jahren wurde die Ultraschalluntersuchung zunehmend als Routinebildgebungsverfahren auch zur morphologischen Abklärung harninkontinenter Frauen etabliert. Die Perinealsonographie unter Verwendung von Linear- und Curved – Array-Scannern wurde zunächst durch Kohorn et al. 1986 (109) und Grischke (110) publiziert, zwei Jahre später wurde der Einsatz der Introitussonographie durch Kölbl (111) und Bernascheck (112) beschrieben.

Vorteile der Sonographie gegenüber radiologischer Bildgebung ((laterales)Zystogramm, Miktionszysturethrographie MCU) sind Risikofreiheit durch fehlende Strahlenbelastung, preiswerte, einfache und schnelle Handhabung sowie Wiederholbarkeit. In Händen geübter Untersucher ist auch die Interobserverreliabilität hoch. Die Darstellung der urethrovesikalen Anatomie erlaubt qualitative und quantitative Aussagen und ist für die weitere Therapieplanung unverzichtbar (113).

1.3.5. Röntgendiagnostik

Röntgendiagnostische Untersuchungen wie die Zystourethrographie oder die MCU sind nicht im Rahmen der Primärdiagnostik bei unkomplizierten Belastungsharninkontinenz indiziert. Durch die MCU lassen sich Veränderungen im Harnröhrenbereich in ihrer Funktionalität einschätzen (z.B. Ballonierung, Blasen- und / oder Urethradivertikel, Fisteln sowie Quetschharnphänomen). Die röntgenologischen Ergebnisse sind gut reproduzierbar und können mit urodynamischen Messungen kombiniert werden (97).

1.3.6. Urethrozystoskopie

Eine Urethrozystoskopie ist dann sinnvoll, wenn zusätzlich Drangsymptome, Harnblasenentleerungsstörungen, rezidivierende Harnwegsinfektionen oder eine Hämaturie vorliegen und kann morphologische Ursachen (v.a. Tumore, Divertikel, Steine, Urethrastenosen oder chronische Schleimhautveränderungen) ausschließen (97).

1.4. Schweregrade der Harninkontinenz

Klinisch wird der Schweregrad einer Harninkontinenz nach Ingelmann - Sundberg (114) eingeteilt:

- 1° Harnverlust beim Husten, Niesen, Pressen, schweren Heben
- 2° Harnverlust beim Gehen, Bewegen, Aufstehen
- 3° Harnverlust schon in Ruhe ohne Belastung, nicht jedoch im Liegen

Schweregrad nach ICS-Kriterien (108):

- 1° bis 2 ml
- 2° 2 – 10 ml
- 3° 10 – 50 ml
- 4° > 50 ml

1.5. Konservative nicht-medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der Belastungsharninkontinenz

1.5.1. Beckenbodengymnastik

Empfehlungen bezüglich des Einsatzes und des Benefits von Physiotherapie und / oder Verhaltenstraining findet man u.a. in der Cochrane Database von Hay-Smith et al. (115). Beckenbodengymnastik ist besonders bei Patientinnen mit Belastungsharninkontinenz indiziert, gegebenenfalls auch in Kombination mit Biofeedback, und wird von einigen Autoren als effektivste Behandlung angesehen (116). Bø et al. (117) konnten in ihrer prospektiven, randomisierten, einfach-blinden Studie an 109 Frauen die Überlegenheit von angeleitetem Beckenbodentraining gegenüber alleiniger Elektrostimulation / Konentraining und den Therapieerfolg (56 % subjektiv geheilt) von Beckenbodentraining gegenüber der Kontrollgruppe belegen .

Blasentraining ist eine sinnvolle Verhaltensmaßnahme bei Patientinnen mit Drang- oder Mischharninkontinenz. Insgesamt wird der Einsatz der Beckenbodengymnastik auch unter PhysiotherapeutInnen repetitiv thematisiert, da undifferenzierte Koaktivierung aller Bauchmuskeln einen negativen Einfluss auf die Kontinenzhaltung - bzw. Wiedererlangung haben soll. Im Gegensatz dazu soll bei einer Koaktivierung „nützlicher“ transversaler Bauchmuskeln ein Benefit bestehen, da es hierbei zu einer Elevation des Blasenhalbes kommt (118). Sapsford et al. (119) konnten 2001 beweisen, dass eine Interaktion zwischen Beckenboden - und Bauchmuskulatur besteht. Hierbei spielen im dorsalen Bereich die primär die Lendenwirbelsäule stabilisierenden Muskeln Mm. multifidi, im kranialen Teil das Diaphragma, lateral der M. transversus abdominis, und ventral der M. rectus abdominis sowie kaudal die Beckenbodenmuskeln die entscheidenden Rollen. Bei einer submaximalen Beckenbodenkontraktion ist der M. transversus abdominis der aktivste Bauchmuskel, vor allem in Neutral - Null - Stellung. Dieser reagiert im Normalfall vor der Aktivierung von Extremitätenbewegungen (120). Dieser sogenannte „feed - forward - Mechanismus“ auf niedrig tonisiertem Niveau dient der Stabilisierung der Lendenwirbelsäule und dem Schutz der Rektourogenitalorgane und wird auch dem Beckenboden zugesprochen (87, 88, 119). Das Training der tiefen Bauchmuskeln fördert nicht nur die Stabilisierung der LWS sondern auch die Kokontraktion des M. transversus abdominis und des M. pubococcygeus. Dieses Wissen wird bereits von einigen PhysiotherapeutInnen in der Praxis umgesetzt, indem

Biofeedback mittels sonographischer Kontrolle der an der Koaktivierung beteiligten Bauchmuskeln erfolgt.

Voraussetzung für eine effektive Beckenbodengymnastik ist folglich die korrekte Ausführung. Korrigierend eingegriffen werden kann zeitnah durch Biofeedbackmaßnahmen oder durch die vaginale Palpation durch versierte PhysiotherapeutInnen. Eine Symptomreduktion bis hin zur Heilung wird von Bø mit 66 % angegeben (20 % Heilung, 46 % Verbesserung gemessen via Pad - Test)(121).

Blasentraining, Toilettentraining mit Erlernen einer adäquaten Miktionshaltung sowie Beratung bezüglich Lebensstiländerung sind weitere integrale Bestandteile physiotherapeutischer Interventionen.

1.5.2. Elektrostimulation

Elektrostimulation kann sowohl bei Belastungs - als auch bei Dranginkontinenz indiziert sein, wobei je nach Indikation unterschiedliche Frequenzen Verwendung finden (hohe Frequenzen um 50 Hz bei Belastungsinkontinenz, tiefere um 10 Hz bei Dranginkontinenz). Ein einheitliches Therapieregime bezüglich Stromstärke, Elektrodenapplikation, Dauer der einzelnen Sitzungen sowie Behandlungsdauer existiert nicht.

Ein mögliches Therapieregime bei Belastungsharninkontinenz der Frau zur Tonuserhöhung der Beckenboden - und Sphinktermuskulatur hat eine Impulsdauer von 5 - 20 Sekunden bei einer Frequenz von 33 - 100 Hz, wobei die Pausenzeit doppelt so lange wie die Kontraktionszeit sein sollte. Die Behandlungsdauer sollte insgesamt 10 - 20 min / d betragen, die Intensität ist individuell einzustellen, eine deutliche Zuckung ohne Schmerzen sollte hierbei erreicht werden (101).

Das im Deutschen Beckenbodenzentrum DBBZ verwendete Behandlungsschema ist abhängig von Kraft und Ansteuerungsmöglichkeit der Beckenbodenmuskulatur und damit individuell befundorientiert. Bei einer Beckenbodenkraft von Oxford 0 - 2 erfolgt die Unterstützung mit Elektrostimulation ca. 2 - 4 Wochen (20 / 30 / 40 Hz, eventuell 3 Hz / 10 Hz dazwischen, damit die Muskulatur sich erholen kann) 2 x tgl. für 20 – 30 min über mind. 3 Monate. Biofeedback erfolgt in Kombination mit gezielter Physiotherapie. Bei einer Beckenbodenkraft von Oxford 3 wird Elektrostimulation nur

bei Dyskoordination der Anspannung (häufig starke Spannung des M. bulbospongiosus oder des M. levator, oft auch bei sehr weiter Vagina post partum) eingesetzt. Die Ausgangsstellung setzt sich immer mit der Schwerkraft auseinander, Rücken- oder Seitenlage werden nur zum Bahnen bei sehr schlechter Wahrnehmung empfohlen(122).

Die wichtigste Aufgabe der Elektrostimulation ist das Bewusstmachen der Beckenbodenaktivität als Grundlage eines effektiven Beckenbodentrainings (123). Das Wirkprinzip der Elektrostimulation besteht vereinfacht dargestellt aus einer Kontraktion des M. levator ani und der externen Sphinkteren (durch Aktivierung des N. pudendus) bei gleichzeitiger reflektorischer Hemmung des M. detrusor vesicae (via N. pelvici und sakralen Reflexbogen) (101). Auch in den entsprechenden Empfehlungen der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) wird das Review von Bø (121) dahingehend beurteilt, die Elektrostimulationstherapie belastungsharninkontinenten Frauen mit fehlender Beckenbodenwahrnehmung / -kontraktion zu empfehlen (124). Nach Erlernen einer suffizienten Kontraktion sollte die Elektrostimulationstherapie auf ein intensives Beckenbodentrainingsprogramm umgestellt werden.

Wie viele Patientinnen, insbesondere im geriatrischen Bereich, dies benötigen, wurde 2005 in einer österreichischen Studie deutlich. Der überwiegende Anteil der 337 multimorbiden Frauen hatte weder eine Vorstellung davon, worum es sich beim Beckenboden handelt, noch waren sie zu einer aktiven Kontraktion fähig(125).

Patientinnen sollten im Vorfeld über mögliche vaginale Irritationen, Schmerzen, Infektionen und Harnwegsinfektionen informiert werden.

1.5.3. Magnetstimulationstherapie

Magnetstimulationstherapien sollen via Stimulation der Beckenbodenmuskulatur sowohl bei Belastungs - als auch bei Dranginkontinenz Erfolg haben. Eine abschließende Empfehlung bzw. Bewertung dieser Methode ist derzeit noch nicht möglich (123).

1.5.4. Vaginalkonusen

Vaginalkonusen können als individualisierte Therapie angeboten werden, sind nach kurzer Lernkurve leicht durch die Patientinnen anwendbar und können die Compliance fördern, wenn die Patientin anhand steigender Gewichte die erfolgreiche Kräftigung der Beckenbodenmuskulatur nachvollziehen kann. Durch diese Therapie können jedoch objektive Parameter wie Vorlagentest oder Beckenbodenkontraktionsstärke nicht verbessert werden (117).

1.5.5. Adaptation des Lebensstils

Eine Gewichtsreduktion bewirkt eine Abnahme der durch Adipositas hervorgerufenen chronischen Druckerhöhung auf den Beckenboden und kann so eine vorhandene Harninkontinenz positiv beeinflussen (126). Nikotinverzicht wirkt sich ebenfalls positiv aus (Abnahme des Raucherhustens und damit reduzierte Druckbelastung des Beckenbodens) (45, 46). Wahrscheinlich hat auch Kaffeekonsum Einfluss auf die Kontinenz (46). Ein „normales“ Trink- und Miktionsverhalten ist ebenso wünschenswert. Dazu zählt genauso die Blase vor Überdehnung zu schützen (Störung der nervlichen Regelkreise) wie vor zu frequentierter Entleerung (Verringerung der Blasenkapazität, Ausbildung von Drangsymptomatik).

1.6. Medikamentöse Therapieansätze

1.6.1. Östrogene

Die theoretischen Wirkungen von Östrogenen auf den urethralen Sphinktermechanismus wurden von Bump et al. (127) sowie von Versi et al. (128) publiziert. Östrogen wirkt hiernach sowohl trophisch auf das Harnröhrenepithel als auch auf urethrales und periurethrales Kollagen. Ferner bewirken Östrogene eine Erhöhung der subepithelialen Vaskularität und eine Konzentrationszunahme von α - adrenergen Rezeptoren an der glatten Muskulatur der Urethra. Außerdem wird die Empfindlichkeit der glatten Muskulatur gegenüber α - adrenergen Stimulationen erhöht. Eine Metaanalyse kam 1998 jedoch zu dem Ergebnis, dass Östrogene lediglich subjektiv helfen, eine objektive Verbesserung einer Inkontinenz war nicht nachweisbar (129).

Eine neuere Cochrane Bewertung kam zu dem Ergebnis dass die orale Hormonersatztherapie mit konjugierten Östrogenen einen negativen Einfluss auf die Kontinenz hat, wohingegen die lokale Applikation von Östrogencremes / -tabletsen protektiv wirkt (33).

1.6.2. α - Adrenergika

Im menschlichen Urogenitaltrakt befinden sich vorwiegend α_1 - und α_2 - sowie β_2 - und β_3 - Rezeptoren. Eine Stimulation der β_2 - und β_3 -Rezeptoren bewirkt eine Relaxation des M. detrusor vesicae, während eine Aktivierung der am Blasen Hals befindlichen α_1 -Rezeptoren einen konstringierenden Effekt hat. Unter physiologischen Bedingungen kommt so dem sympathischen Nervensystem durch Förderung der Speicherung und Miktionshemmung eine kontinenzherstellende Funktion zu. Midodrin als α_1 -Sympathikomimetikum wurde vor diesem Hintergrund teils zur Behandlung der Belastungsharninkontinenz eingesetzt (108).

Die Aktivierung von α_1 -Rezeptoren (z.B. am Blasen Hals) bewirkt eine Liberation von Diacylglycerin und Inositoltriphosphat. Dies führt zu einer Ausschüttung von Calcium aus dem Endoplasmatischen Retikulum und damit zur Kontraktion glatter Muskeln.

Kommt es jedoch zu einer Stimulation von β_2 - und β_3 -Rezeptoren, so wird G-Protein vermittelt der second-messenger cyclisches Adenosinmonophosphat ausgeschüttet. Es folgt eine Phosphorylierung der Myosinleichtkettenkinase und Hemmung der Myosinkinase, so dass eine Relaxation der glatten Detrusorzelle resultiert. Über eine zentrale Noradrenalin - Wiederaufnahmehemmung in präsynaptische Nervenenden (als zentraler Mechanismus der Neurotransmitterinaktivierung) vermittelt auch Duloxetin einen bedeutenden Teil der kräftigenden Wirkung auf den Urethrasphinkter (108).

1.6.3. Duloxetin

Der selektive Serotonin – Noradrenalin – Reuptake - Inhibitor Duloxetin bewirkt im Bereich des Nucleus ONUF im Sakralmark eine erhöhte Transmitterkonzentration von vorwiegend Serotonin 5-HT und Noradrenalin und führt dadurch zu einer Aktivitätssteigerung des N. pudendus. Dieser versorgt motorisch den M. sphinkter ani

externus sowie die Beckenbodenmuskeln (außer M. levator ani, dieser wird wahrscheinlich direkt aus dem Plexus sacralis innerviert) und sensibel den distalen Abschnitt des Rektums, die Perianalregion, Clitoris (bzw. Skrotalhinterwand und Penis). Aus der Pudendusaktivitätssteigerung resultieren eine erhöhte Kontraktilität der Urethramuskulatur, eine Reizschwel­len­erniedrigung der Urethramuskulatur sowie eine Erhöhung der Blasenkapazität. Ein Therapieversuch mit Duloxetin vor einer operativen Therapie sollte erfolgen. Durch die Zulassung von Duloxetin zur Therapie neuropathischer Schmerzen im Rahmen einer diabetischen Polyneuropathie sowie bei Depression ergeben sich komplexe interdisziplinäre Therapieansätze. Eine einschleichende Dosierung sollte erfolgen, ferner sollten die Patientinnen über das Auftreten der meist passageren Nebenwirkungen bereits im Vorfeld informiert werden.

1.6.3.1 Indikationen Duloxetin - ein Serotonin - und Noradrenalinwiederaufnahmememmer: tägliche Behandlungskosten: 2,54€ (130)

Indiziert ist der Wirkstoff Duloxetin als Yentreve[®] bei mittelschwerer bis schwerer Belastungsharninkontinenz und von den europäischen Gesundheitsbehörden zugelassen seit August 2004 (in der Schweiz ab 2007 (131), in Österreich zwar zugelassen aber keine Erstattung der Kosten durch die Krankenkassen); als Cymbalta[®] Anfang 2005 zur Therapie der Major Depression auf dem deutschen Markt eingeführt; als Ariclam[®] bei diabetischer Neuropathie seit Juli 2005 zugelassen und seit August 2008 auch bei der generalisierten Angststörung zugelassen (132).

Die Wirksamkeit einer alleiniger Duloxetintherapie (133-143) als auch in Kombination mit PFMT bei SUI bezüglich Reduktion der Harninkontinenzepisoden wurde belegt (133, 136, 139).

1.6.3.2 Wirkprinzip Duloxetin

Duloxetin hemmt in therapeutischen Dosen die neuronale Wiederaufnahme der Monoamine Serotonin und Noradrenalin, wobei die Affinität zu Noradrenalintransportern deutlich geringer ausgeprägt ist als zu Serotonintransportern ohne relevante Bindungsaffinität zu Neurotransmitter-Rezeptoren. Als objektives Maß für die Bindungsaffinität wird die Gleichgewichtshemmkonstante K_i herangezogen. K_i ist die Konzentration, die erforderlich ist, um die Hälfte der spezifischen Bindungsstellen zu

besetzen und im Falle von Duloxetin damit die Aufnahme der Monoamine in die Synaptosomen zu hemmen. Ein Maß für die Selektivität der Antidepressiva ist das Verhältnis der Hemmung von Serotonin - und Noradrenalintransportern. $NA : 5 - HT$ liegt bei Duloxetin bei 9; K_i für Serotonin bei 0,8 nmol / l und für Noradrenalin bei 7,5 nmol / l (144). Damit hebt Duloxetin die Konzentration vor allem von Serotonin im Bereich der präsynaptischen Nervenenden. Insbesondere im Bereich des ONUF- Kern kommt es zu einer Transmittererhöhung und damit einhergehend zu einer Aktivitätssteigerung des Nervus pudendus, dessen motorische Fasern im Bereich des ONUF-Kerns entspringen. Wichtig ist, dass dieser Effekt lediglich in der Speicherphase wirksam ist und keinen obstringierenden Effekt auf die Miktionsphase hat. Dies liegt darin begründet, dass eine Aktivierung des Rhabdosphinkters nur durch Anwesenheit des übergeordneten Neurotransmitters Glutamat möglich ist. Da dieser in der Entleerungsphase nicht liberiert wird, hat Duloxetin keinen Einfluss auf das Miktionieren (145-147).

1.6.3.3 Pharmakokinetik Duloxetin

Duloxetin wird gut resorbiert, aufgrund eines ausgeprägten First - Pass-Metabolismus liegt die orale Bioverfügbarkeit jedoch nur bei ca. 50 % (Schwankungsbreite von 32 % - 80 %)(148). C_{max} wird nach etwa 6 Stunden erreicht, die Halbwertszeit $t_{1/2}$ liegt bei etwa 12 Stunden (149). Allgemein wird ein steady - state nach $5 t_{1/2}$, im Falle von Duloxetin also nach etwa drei Tagen, erreicht. Hinweise auf eine möglicherweise deutlich längere Zeit bis zum Erreichen eines steady state bestehen (150).

Laut Firmenangaben findet die Metabolisierung in der Leber vor allem unter Beteiligung der Cytochrom - P 450 Oxidasen CYP 2D6 und CYP 1A2, der COMT (Catechol-o-methyltransferase) und anschließender Konjugation statt. Die entstehenden inaktiven Duloxetinmetaboliten (ein Glukoronsäure - Konjugat sowie ein Schwefelsäurekonjugat) werden zu ca. 70 % renal eliminiert und zu 20 % mit dem Fäzes ausgeschieden. Die Plasmaclearance scheint bei Frauen und älteren Personen geringfügig vermindert zu sein und ist bei Rauchern auf das 1,5 fache erhöht.

Letzteres beruht am wahrscheinlichsten auf einer Induktion des CYP 1A2.

1.6.3.3.1 Kurzüberblick Cytochrome CYP

Die Cytochrom - Monooxygenasen gehören zu dem sogenannten Biotransformationssystem, das es Individuen ermöglicht, Substrate durch chemische Modifikation unschädlich und eliminierbar zu machen. Prinzipiell unterschieden werden Phase I Reaktionen (Funktionalisierungsreaktionen wie Oxidation, Reduktion, Hydrolyse und Hydratisierung) von Phase II Reaktionen (Konjugationsreaktionen wie Glukoronidierung, Sulfatierung, Methylierung, Acetylierung oder aber die Konjugation mit Aminosäuren und Glutathion)(151).

Cytochrome sind Hämoproteine, die in der endoplasmatischen Retikulummembran ansässig sind und maßgeblich für Phase I Oxidationen verantwortlich sind. Der höchste CYP- Enzymgehalt ist in der Leber zu finden.

Die Einteilung der CYP erfolgt nach struktureller Ähnlichkeit in Genfamilien, Subfamilien und innerhalb dieser in entsprechende Isoformen. Die für den Arzneimittelstoffwechsel relevanten Subfamilien gehören den Genfamilien 1, 2 und 3 an.

Das mit 30 % mengenmäßig bedeutendste Cytochrom ist das Isoenzym CYP 3A4, das an der Verstoffwechslung von mehr als 50 % der gegenwärtig eingesetzten Pharmazeutika (vor allem lipophiler Stoffe) beteiligt ist. Sowohl die Genexpression als auch die enzymatische Aktivität von CYP 3A4 unterliegen jedoch einer hohen interindividuellen Variabilität. Verantwortlich hierfür sind neben genetischen Polymorphismen auch Induktionsprozesse, die die Genexpression regulieren.

Die Isoform 1 A2 macht etwa 10 % der Cytochrom - Familie aus, auf die CYP 2C - Familie entfallen ca 30 %, CYP 2A6, CYP 2B6 und CYP 2D6 tragen zusammen zu 10 - 15 % des P450 - Gehaltes bei und CYP 2E1 zu ca.5 % (151). Hoch polymorph sind die Isoformen 2C9, 2C19 und 2D6 (152) welche für ca. 40 % der hepatischen Phase I Metabolisierungen verantwortlich sind. Es gibt nur wenige Arzneimittel als spezifische Substrate für CYP 2C9 (zB. Celecoxib[®], Losartan[®] und Warfarin[®]). In Deutschland ist zwar nur ca. 1 – 3 % der Bevölkerung homozygot für die funktionslosen Mutationen dieses Isoenzym, im Zusammenhang mit einer Warfarineinnahme hat dies jedoch klinische Bedeutung, da in dieser Population schwere Nebenwirkungen auftreten. Auch innerhalb der ca. 35 % heterozygoten CYP 2C9 Population ist die Nebenwirkungsrate unter Warfarineinnahme erhöht(151).

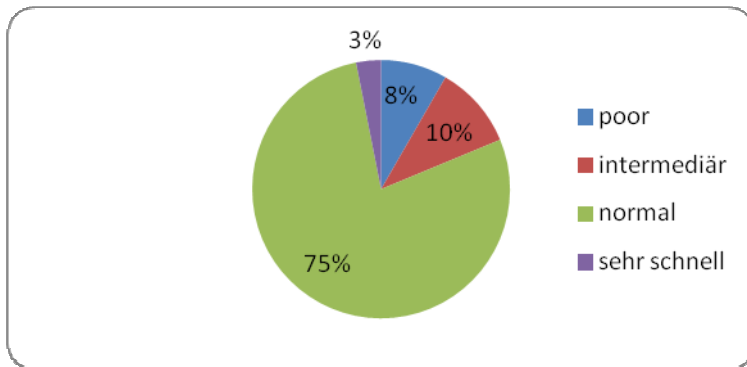
CYP 1A2 weist bei Männern im Vergleich zu Frauen eine höhere Enzymaktivität unter PatientInnen mit normalem Metaboliserstatus auf (153, 154). Bezüglich des CYP 1A2 sind genetische Polymorphismen beschrieben worden die gemeinsam mit Lebensgewohnheiten wie zum Beispiel Nikotinkonsum und etwa der Tatsache, ob orale Kontrazeptiva eingenommen werden, die Enzymaktivität deutlich beeinflussen. In unterschiedlichen Ethnizitäten wurde Nikotinkosum als Enzyminduktor für 1A2 identifiziert, während eine orale Kontrazeptivaeinnahme mit einer signifikant verminderten CYP 1A2 Enzymaktivität einhergeht (155).

Das Cytochrom 450 2D6 ist eines der wichtigsten Enzyme für die Verstoffwechslung von Fremdsbstanzen im menschlichen Körper. Für dieses Isoenzym sind die meisten Polymorphismen bekannt, die zu einer ausgesprochen großen Schwankungsbreite in der Enzymaktivität führen. Dies ist vermutlich für die sehr große Inhomogenität bezüglich Arzneimittelverträglichkeit und Nebenwirkungsprofil bzw. -stärke verantwortlich.

1.6.3.3.2 Metaboliserstatus

Die Aktivität des CYP 2D6 hängt sowohl von der Funktionalität als auch von der Anzahl seiner intakten Allele ab. Es werden extensive Metaboliser (mit einer normalen Enzymaktivität, zwei Wildtypallele) von indermediären (mit reduzierter Enzymaktivität, ein Wildtypallel sowie ein funktionsloses Allel), schlechten (ohne CYP 2D6 - Aktivität, zwei funktionslose Allele) und ultraschnellen Metabolisern (durch Genmultiplikation der Wildtypallele) unterschieden. Der Anteil der schlechten Metaboliser liegt bei wenigstens 5 - 10% der weißen Bevölkerung (151, 156, 157) und betrifft damit schätzungsweise 20 Mio. EuropäerInnen, der Anteil der extensiven Metaboliser liegt in Deutschland bei 2 – 3 %(151), bzw. nach Ingelman-Sundberg bei 5,5 % (152).

Die geschätzte Verteilung liegt bei ca 2 – 3 % ultraschnellen, 75 % extensiv / normalen, ca. 10 %, intermediären und 5 -10 % schlechten Metabolisern (151).



Graphik 1: CYP 2D6 Metaboliserstatus

Verschiebungen zwischen den Metaboliserstatus von extensiven zu mehr intermediären Metabolisern sind beschrieben worden (157).

Geographische Unterschiede erscheinen sehr wahrscheinlich, in einer kleinen deutschen Stichprobe lag der Anteil der „poor metaboliser“ sogar bei 23 % (158).

Ferner scheint ein Nord - Süd - Gefälle bezüglich ultraschneller Metaboliser zu existieren, mit dem niedrigsten Anteil (1 – 2 %) unter Nordeuropäern, einem mit 10 % deutlich höheren Anteils innerhalb des Mittelmeerraums (Spanien, Italien, Türkei, Griechenland) und einem mit bis zu 30 % hohem Anteil in Regionen innerhalb Afrikas (zB. Äthiopien) (152).

Den phänotypischen Metaboliser - Status eines Patienten kann man z.B. anhand des in vielen Antitussiva enthaltenen Morphinderivats Dextromethorphan feststellen. Um zwischen „poor metabolisern“ und „extensive metabolisern“ zu differenzieren wird das Verhältnis von Dextromethorphan DM zu Dextrophan DO betrachtet, der cut off liegt bei $DM / DO > 0,35$. (Bei Poor metabolisern ist Dextromethorphan gut nachweisbar, Dextrophan nur in geringen Konzentrationen, bei extensive metabolisern vice versa Dextrophan in hohen Konzentrationen, Dextromethorphan kaum). Ergebnisse größer gleich 0,35 liegen bei poor metabolisern vor, $< 0,35$ bei extensive metabolisern (159). Die anfallenden Kosten betragen hierfür etwa 30 € (160). Alternative Modellsubstanzen sind Debrisoquin® oder Spartein®.

Natürlich besteht auch die Möglichkeit über Genanalysen eine Mutation des Cytochrom P 450 2D6 nachzuweisen. In der kaukasischen Bevölkerung betrifft dies vorwiegend die

Exons 3 - 6 sowie ein Deletionsallel (2D6*5) (154). Die Kosten hierfür belaufen sich auf eine Größenordnung von ca. 480 € (161).

Eine Besonderheit dieses Isoenzym besteht darin, schon bei klinisch relevanten Konzentrationen einiger Substanzen gesättigt zu sein (162, 163).

So könnte erklärt werden, wieso selbst bei Patientinnen mit einer erniedrigten bis normalen Aktivität des Cytochrom P 450 CYP 2D6 vermehrt Nebenwirkungen bei der Anwendung von Duloxetin auftraten - insbesondere dann, wenn außer Duloxetin noch weitere Pharmaka eingenommen werden, die über die gleichen Cytochrom - Isoenzyme verstoffwechselt werden.

Innerhalb Europas scheinen Regionen mit erhöhter Anzahl von „extensive“ und „poor metabolisern“ zu bestehen. Würden sich beispielsweise Deutschland und Schweden deutlich unterscheiden so könnte das gehäufte Vorkommen von Frauen mit einer fehlenden CYP 450 2D6 - Aktivität in Schweden erklären, warum dort viel mehr Patientinnen aufgrund der Nebenwirkungen eine Behandlung mit Duloxetin abgebrochen haben. In einer älteren Studie lag der Anteil der poor metaboliser in Schweden jedoch auch bei ca. 7 % (164).

1.6.3.3.3 Pharmakainteraktionen via CYP 1A2 und 2D6

Tabelle 1: Eine Auswahl von Medikamenten, die via CYP 1A2 verstoffwechselt werden:

Stoffklasse	Wirkstoff	Induktor	Inhibitor	Substrat
Antiepileptikum	Carbamazepin	X		
	Phenobarbital	X		
	Phenytoin	X		
PPI/ H2-Blocker	Omeprazol	X		
	Cimetidin	X		
Antihypertensiva/ Antiarrhythmika	Amiodaron		X	
Antibiotika	Azithromycin		X	
	Clarithromycin		X	
	Erythromycin		X	
	Gyrasehemmstoffe wie Ciprofloxacin		X	
Retroviral	Ritonavir	X		
Tuberkulostatika	Rifampicin	X		
	Isoniazid		X	
Grapefruitsaft (Naringenin)			X	
Antidepressiva SSRI	Fluoxetin		X	
	Fluvoxamin		X	
NSMRI	Aminotryptilin			X
Antiemetika Analgetika	Ondansetron			X
	Paracetamol			X
	Nikotin	X		
	Tamoxifen			X
Thrombozytenaggregationshemmer u.a. Antikoagulantien	Ticlopidin		X	
	R-Warfarin			X
Bronchodilatoren	Aminophyllin			X
	Theophyllin			X

Duloxetin ist ein mäßiger Inhibitor von CYP 2D6 (165). Inwieweit dies klinisch bedeutsam ist, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine Auswahl häufig verordneter

Substanzen / Substanzklassen bei denen mögliche Interaktionen erwogen werden müssen sind (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Klasse	Wirkstoff	Induktor	Inhibitor	Substrat
Antihypertensiva/ Antiarrhythmika	Atenolol			X
	Timolol			X
	Propranolol			X
	Metoprolol			X
	Captopril			
	Carvedilol			X
	Chinidin		X	
	Flecainid			X
	Propafenon			X
	Amiodaron		X	
Amphetamine	4Methoxy- amphetamin			X
Protonenpumpenhemmer/ H2-Blocker	Ranitidin		X	
	Cimetidin		X	
Antidepressiva: NSMRI	Clomipramin		X	X
	Amitryptilin		X	X
	Desipramin			X
	Imipramin			X
	Nortryptilin			X
	Doxepin			X
	MAO-Hemmer	Moclobemid		X
SSRI	Sertralin		X	X
	Fluoxetin		X	X
	Fluvoxamin		X	
	Paroxetin		X	X
Kombi.NRI-+SSRI	Venlafaxin		X	X
Neuroleptika	Fluphenazin		X	
	Haloperidol		X	X

Klasse	Wirkstoff	Induktor	Inhibitor	Substrat
	Clozapin			X
	Olanzapin			X
	Risperidon			X
Sedativa	Diphenhydramin		X	
Antiemetika	Ondansetron			X
Analgetika	Oxycodon			X
	Tramadol			X
Antivirale Therapie	Ritonavir		X	
Antitussiva	Codein			X
	Dextromethorphan			X
	Hydrocodon			X
Antiparkinsonmittel:MAO-B-Hemmer	Selegilin			X
Antiöstrogen	Tamoxifen			X
Thrombozytenaggregationshemmer	Ticlopidin		X	
Schwangerschaft		X		

(166);(167)

Auch die Nahrungsaufnahme hat Interaktionspotential bezüglich der Cytochrom P 450 Aktivitäten. So werden sowohl das intestinale CYP 3A4 (jedoch nicht das hepatische) als auch CYP 1A2 in ihrer Aktivität durch die Aufnahme von Grapefruitsaft (sowohl kommerziell erzeugter als auch frisch gepresst) oder Seville Orangensaft gehemmt. Letzteres erfolgt über die Hemmung von OATP organischen Anionen-Transport Polypeptiden (zu denen auch 1A2 zählt), eine G-Glykoproteinhemmung in Enterozyten wurde ebenfalls nachgewiesen (168). Laut Herstellerinformation kann die Verträglichkeit von Duloxetin erhöht werden, wenn die Tabletteneinnahme abends postprandial erfolgt. Ein entsprechender Hinweis bezüglich möglicher Beeinflussung durch die Nahrungsmittelaufnahme – ähnlich wie bei bestimmten Antibiotika + Milch Usus – erscheint sinnvoll.

1.6.3.4 Kontraindikationen Duloxetin

Kontraindiziert ist eine simultane Applikation von Monoaminoxidase MAO-Hemmern und SSRI wegen der Gefahr der Entwicklung eines *Serotonin-Syndroms*. (Cave: auch Tramal und Triptane beeinflussen den Serotoninspiegel und können in Kombination mit Duloxetin zu einem Serotoninsyndrom führen, insbesondere bei schneller Aufdosierung!). Nicht erlaubt ist die Duloxetinneinnahme bei Lebererkrankungen oder schweren Nierenerkrankungen sowie die gleichzeitige Einnahme von Fluvoxamin (einem Antidepressivum) oder der Antibiotika Ciprofloxacin und Enoxacin.

1.7. Serotoninsyndrom und Serotoninrezeptorverteilung – ihre Bedeutung bei duloxetintypischen Nebenwirkungen

Symptome des Serotoninsyndroms sind autonom vegetativer Art: Puls- und Blutdruckanstieg, Schwitzen, Übelkeit, Diarrhoe und akutes Erbrechen, Tachypnoe, Kopfschmerz, Mydriasis und „Grippegefühl“. Zeichen der zentralnervösen Erregung sind: Unruhe, Akathisie, Halluzinationen, Hypomanie sowie Bewusstseins- und Koordinationsstörungen. Neuromuskuläre Anzeichen wie Tremor, Myoklonie, gesteigerte Reflexe sowie das Auftreten pathologischer Reflexe bis hin zum Auftreten epileptischer Anfälle vervollständigen das Bild des Serotonin - Syndroms (169).

Eine Kombination mit CYP 450 1A2 - Inhibitoren (Gyrasehemmer oder Fluvoxamin etc.) führt laut Herstellerinformation zu erhöhten Plasmaspiegeln von Duloxetin und ist daher ebenfalls kontraindiziert. Eine schwere Nierenfunktionseinschränkung mit einer Kreatinin - Clearance < 30 ml / min) sowie eine eingeschränkte Leberfunktion werden ebenfalls unter Gegenanzeigen geführt. Ein unkontrollierter arterieller Hypertonus birgt die Gefahr der Entwicklung einer hypertensiven Krise zu Beginn der Behandlung mit Duloxetin und ist somit ebenfalls kontraindiziert.

Laut Herstellerinformation kommt es bei > 10 % der PatientInnen und damit sehr häufig zum Auftreten folgender **Nebenwirkungen**: Übelkeit, Mundtrockenheit, Müdigkeit und Obstipation. In 1-10 % berichten die PatientInnen über Appetitverlust (was bei den häufig übergewichtigen Patientinnen durchaus auch als wünschenswerter Begleiteffekt angesehen werden könnte), Schlafstörungen und Schläfrigkeit, Libidoreduktion, Schwindel, Kopfschmerz, Tremor, Parästhesien, unscharfes Sehen, vermehrtes

Schwitzen, Abdominalschmerzen, Schüttelfrost sowie Erröten. Viele der eben genannten unerwünschten Wirkungen erinnern sehr an ein (mildes) serotonerges Syndrom und könnten durch zu schnelles Aufdosieren verursacht sein.

Gelegentlich ($< 1 : 100$ aber $> 1 : 1000$) treten Überempfindlichkeitsreaktionen, Laryngitis, Hypothyreose, Dehydratation, arterieller Hypertonus, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormale Orgasmen, Harnverzögerungen oder Hypercholesterinämien auf. Selten wurde über eine Hyperglykämie neigung (v.a. bei DiabetikerInnen) berichtet (170).

Dmochowski (137) stellte fest, dass sich die angegebenen Nebenwirkungen in ihrer Auftretenshäufigkeit im klinischen Einsatz dahingehend verschoben, dass fast ein Viertel aller Patientinnen über Nausea klagten (22,7 %) und dies noch vor Fatigue (14,8 %), Schlaflosigkeit (14,2 %) Mundtrockenheit (12,2 %) und Obstipation (9,6 %) die häufigste unerwünschte Nebenwirkung war. Ähnliche Ergebnisse (23,3 % Nausea; 13,4 % Mundtrockenheit, 12,7 % Erschöpfung, 12,6 % Benommenheit, 11 % Obstipation, 9,5 % Schwindel) erzielten Hurley et al. in ihrer Duloxetine- Sicherheitsanalyse basierend auf 1913 Patientinnendaten(171).

Dies lässt sich nachvollziehen, wenn man sich die Serotoninrezeptorverteilung vergegenwärtigt.

Die größte Subgruppe ist der Typ 5 - HT₁ mit seinen Untergruppen A, B, D, E und F, die nach Stimulierung zu einer Hemmung der Adenylatzyklase führen. 5 - HT_{1A} - Rezeptoren sind sowohl prä - als auch postsynaptisch bei zentralen Lernvorgängen, Körpertemperaturregulation sowie Blutdruckregulation beteiligt. Ferner scheint eine verminderte Rezeptordichte für das Vorliegen von Depressionen und Angsterkrankungen mitverantwortlich zu sein. 5 - HT_{1B+1D} Rezeptoren sind für die Inhibition der durch Migräne ausgelösten neuronalen Entzündungsprozesse beteiligt. 5 - HT_{1F} scheint ebenso einen antiinflammatorischen Effekt zu haben.

5- HT₂-Rezeptoren (Subtypen A, B, C) vermitteln ihre Effekte G - proteingekoppelt , 5 - HT_{2A} kommen ubiquitär vor und spielen eine wichtige Rolle beim Wundverschluss und der Thrombozytenaggregation. Die vorwiegend in Gefäßen lokalisierten 5 - HT_{2B} werden mit chronischer Hypertonie und Migräne in Verbindung gebracht.

Der 5HT₃ ist ein ligandengesteuerter Ionenkanal, der selektiv für die Natrium - und Kaliumionenpassage ist. Dieser kommt ausschließlich auf zentralen und peripheren

Neuronen vor und ist unter anderem für die Auslösung des Brechreizes (Area postrema, Teile der Formatio reticularis und Ncl. Tracti solitarii im Hirnstamm) verantwortlich.

Vor allem im Gastrointestinaltrakt sowie am Herzen kommt 5HT₄ vor. Die Effekte werden G_s-Proteingesteuert und via Ach vermittelt.

Die durch Duloxetin vermittelte Übelkeit scheint dementsprechend über eine Stimulation der 5HT₃ Subgruppe zustande zu kommen. Eine Antagonisierung dieses (temporären) Effektes wäre über eine kurzfristige Gabe des D₂-Hemmers Metoclopramid (MCP - Tropfen) möglich, da zentrale emetogene Effekte über Dopamin₂- und 5-HT₃ vermittelt werden. So könnten Therapieabbrüche aufgrund von Übelkeit und Erbrechen vermieden werden.

Auch die beklagte Schlaflosigkeit scheint mit der Stimulation der 5-HT₃-Rezeptoren in Zusammenhang zu stehen, da die Formatio retikularis (das aufsteigende retikuläre aktivierende System) erheblich an Aufmerksamkeitssteuerung, Schlaf- und Wachzustand sowie der Konzentration beteiligt ist (172).

Auch die angegebenen Blutdruckveränderungen können so erklärt werden.

1.8. Therapieprinzip

Prinzipiell gilt es konservative Therapieoptionen auszuschöpfen bevor man eine Patientin einer operativen Versorgung zuführt. Nach abgeschlossener Wundheilung sollten konservative Maßnahmen fortgeführt werden. Dies spiegelt sich auch in den ICI Leitlinien wider. Belastungsharninkontinente Patientinnen sollten ggf. eine Lebensstiländerung durchführen (Nikotinverzicht, Reduktion von Übergewicht, adäquates Trinkverhalten), ein vorhandenes Östrogenfazit sollte lokal therapiert werden und physiotherapeutische und physikalische Maßnahmen genutzt werden. Bei unzureichendem Benefit sollte dann der Einsatz eines Serotonin - Noradrenalin - Reuptake - Inhibitors erfolgen. Bei Misserfolgen sollten Patientinnen im Anschluss operativen Therapien zugeführt werden.

2. Zielstellung

Bisher scheinen keine geeigneten Kriterien zu existieren, nach denen das Therapieansprechen auf Duloxetin vorhergesagt werden kann. Es ist derzeit unmöglich, nur solche Patientinnen einer Behandlungsinitiierung mit Duloxetin zuzuführen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, von dieser Therapie zu profitieren - hohe Abbruchraten im klinischen Alltag sind die Folge.

Bei einer immer deutlicher werdenden Ressourcenverknappung ist dieser Ansatz jedoch von zentraler Bedeutung. Wäre es möglich, anhand einiger weniger Charakteristika solche Patientinnen zu eruieren, die keine / kaum Chancen auf ein Therapieansprechen mit Duloxetin haben, und dementsprechend Duloxetin nur an solche Patientinnen verschrieben werden würde, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, von dieser Therapie zu profitieren, könnten auf Seiten der Krankenkassen enorme Kosten eingespart und auf Seiten der Patientinnen unerwünschte Nebenwirkungen und frustrane Behandlungen vermieden werden.

Völlig unklar ist derzeit, ob eher regionale Unterschiede bei Verschreibungsgewohnheiten (Initialdosierung, Dosisescalation, Aufklären über (passagere) Nebenwirkungen, Kombination mit Physiotherapie...) oder aber individuelle Patientinnenunterschiede für die unterschiedliche Therapietoleranz verantwortlich sind. Diese Faktoren spielen allesamt eine große Rolle.

So konnten Duckett et al. (173) belegen, dass signifikant mehr Therapieabbrüche bei einer Initialdosis von $2 * 40 \text{ mg / d}$ verglichen mit $2 * 20 / \text{d mg}$ erfolgen. Eine einschleichende Dosierung von Yentreve ($1 * 20\text{mg / d}$, dann $2 * 20\text{mg / d}$ bis zur Steigerung auf die Standarddosis $2 * 40 \text{ mg / d}$) wird daher empfohlen (174). Das von Prof. Tunn in Berlin verwendete Regime sieht unabhängig vom Alter eine Titrierung á 3 Tage $1 * 20 \text{ mg / d}$, dann $2 * 20 \text{ mg / d}$ vor. Nach 10 Tagen erfolgt Telefonkontakt und eine individuelle Entscheidung ob eine weitere Steigerung auf $2 * 40 \text{ mg / d}$ indiziert ist (175). Ob dieses Dosisescalationsregime zur Vermeidung nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche in allen Ländern praktiziert wird ist unklar.

Ein Ansprechen auf eine Therapie mit Duloxetin ist innerhalb der ersten zwei Wochen zu erwarten (50 % binnen 3 Tagen, 75 % binnen 5 Tagen und 100 % binnen 14 Tagen)

und auftretende Nebenwirkungen sind meist passagerer Art (176). Van Kerrebroeck et al. stellten fest, dass eine auftretende Übelkeit bei 40 % innerhalb einer Woche und bei 75 % innerhalb eines Monats nicht mehr vorhanden war (138). Laut Bent et al. (177) sind Insomnie, Obstipation und trockener Mund eher persistierend. Eine optimale Wirksamkeit lässt sich laut Ghoniem et al. durch eine Kombination mit Physiotherapie erreichen (136).

Es ist von zentraler Bedeutung, dass Patientinnen über die zu erwartenden Nebenwirkungen adäquat aufgeklärt werden und diese auch auf die (meist) passagere Dauer hingewiesen werden, da so ebenfalls eine bessere Therapietreue erzielt werden kann (175). Inwiefern dies ebenfalls in anderen Ländern umgesetzt wird, ist unsicher.

Nicht unerheblich - und bisher meist völlig unberücksichtigt - ist ferner die Patientin an sich mit ihrer ganz individuellen Enzymausstattung, Metabolisierungsmöglichkeiten und ihren meist ebenfalls vorhandenen Komedikationen.

Ergebnisse aus der deutschen Anwendungsstudie DUROSA (Duloxetine Routine Safety) bestätigen, dass bei den Patientinnen in hohem Prozentsatz (ca. 60 %) Komorbiditäten bestehen (vor allem arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und Depression). Demzufolge spielen Komedikationen sowohl bei der Unterhaltung einer Harninkontinenz als auch bezüglich möglicher Medikamenteninteraktionen durchaus eine klinische Rolle (139).

An dieser Stelle setzt meine Promotionsarbeit an.

Ist es möglich, prädiktive Faktoren für ein Benefit von einer Duloxetintherapie zu eruieren? Sollte eine gewisse Patientinnenselektion aufgrund bestehender Begleiterkrankungen, Komedikationen oder Lebensgewohnheiten erfolgen oder Duloxetin weiterhin jeder Patientin mit Belastungsharninkontinenz als Therapieoption angeboten werden? Um dies zu beantworten, habe ich eine Sekundäranalyse der im Rahmen der SUIT erhobenen Daten durchgeführt. Der Fokus lag hierbei auf dem möglichen Einfluss ausgewählter Komedikationen, vorausgegangener Operationen sowie Lebensgewohnheiten wie Nikotinkonsum oder BMI auf eine erfolgreiche Duloxetinbehandlung.

Hypothese 1: Da viele Pharmaka ihren Metabolisierungsweg über die Cytochrom P450 Familie bestreiten, besteht hier ein erhebliches Interaktionspotential bei

Koadministration von Duloxetin (durch kompetitive Hemmung, Enzymsättigung, Dosiskumulation, Effektpotentierung u.a.). Dementsprechend erwarte ich weniger Therapieabbrüche bei Patientinnen unter Duloxetinmonotherapie verglichen mit Patientinnen, die zugleich Komedikationen erhielten. Bezüglich der angegebenen Abbruchgründe erwarte ich ferner mehr nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche im Patientinnenkollektiv der Koadministranten.

Interaktionen sind u.a. für Antiarrhythmika der Klasse 1C (Flecainid[®], Propafenon[®]), beta-Blocker (Metoprolol[®], Atenolol[®]..) sowie ACE-Hemmer Substrate zu erwarten. Aber nicht nur Pharmakainteraktionen sondern auch Pharmakawirkungen müssen bedacht werden.

Ursächlich für die Entwicklung und Unterhaltung einer Belastungsharninkontinenz unter Glukokortikoidtherapie könnte die Hemmung der Fibroblastenaktivität sein, wovon auch die „bindegewebige Kittsubstanz“ zwischen Blase, Urethra und Musculus levator betroffen sein dürfte. Ist der defizitäre urethrale Support ursächlich für die SUI unter Glukokortikoidtherapie, so erwarte ich kein Benefit durch die Duloxetinbehandlung und rechne daher mit vermehrten Therapieabbrüchen aufgrund unzureichender Wirkung.

Hypothese 2: Nikotin bewirkt eine Enzyminduktion von CYP 1A2, wodurch eine schnellere Metabolisierung von Duloxetin erfolgt. Dementsprechend erwarte ich, dass die Plasmakonzentration von Duloxetin unter Raucherinnen schneller abfällt und damit einhergehend Nebenwirkungen seltener und kürzer auftreten als bei Nichtraucherinnen. Duloxetin müsste bei Raucherinnen hochdosiert werden um therapeutische Wirkspiegel zu erreichen. Bezogen auf das Kollektiv der SUI – Patientinnen erwartete ich daher vermehrt Therapieabbrüche aufgrund unzureichender Wirkung / unzureichende Besserung der Belastungsharninkontinenzsymptomatik und weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen unter Raucherinnen.

Hypothese 3: Aufgrund der unterschiedlichen Verteilungsvolumina erwarte ich ein divergentes Ansprechen auf Duloxetin in Abhängigkeit vom Body Mass Index. Bei untergewichtigen Frauen müssten höhere Duloxetinkonzentrationen als bei adipösen Frauen auftreten, Untergewichtige eher aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie vorzeitig beenden während Adipöse aufgrund unzureichenden Therapieansprechens abbrechen.

Hypothese 4: Aufgrund von mit Operationen einhergehenden Denervierungen rechnen wir in der Gruppe der voroperierten Patientinnen mit einem schlechteren Therapieerfolg, insbesondere mit vermehrten Abbrüchen aufgrund unzureichender Wirkung.

Ist es möglich, prädiktive Parameter für das Ansprechen auf eine Therapie mit Duloxetin bei belastungsharninkontinenten Frauen zu ermitteln und damit den (frustranten) Behandlungsalltag zu modifizieren?

3. SUIT Stress Urinary Incontinence Treatment Study

3.1. Studienbeschreibung

Bei der Stress Urinary Incontinence Treatment Study (SUIT) handelt es sich um eine 12 monatige, prospektive nicht interventionelle Studie zur Evaluation der Resultate und direkten Kosten in der Therapie der Belastungsharninkontinenz. Das Primärziel bestand in der Bewertung der Kosteneffektivität von Duloxetin im Vergleich zu anderen nicht operativen Behandlungsmöglichkeiten in der Therapie der Belastungsharninkontinenz (133). Sekundärziel war die naturalistischen Resultate und direkten Kosten durch die medizinische Versorgung belastungsharninkontinenter Frauen aufzuzeigen. Studiendesign: longitudinal, beobachtend, naturalistisch, multizentrisch, länderübergreifend. Das pragmatische Gesamtziel bestand darin, das breite Spektrum der Behandlungsoptionen zu bewerten und dabei einfache und einfach anzuwendende Messgrößen zu verwenden (178).

Die Patientenaquiesce erfolgte zur Erhebung der tatsächlichen Therapien, die Patientinnen mit Harninkontinenz unter normalen klinischen Umständen erhalten. Dementsprechend erfolgte weder eine Randomisierung noch eine Verblindung. Eine Patientenvergütung (für die Teilnahme an der Studie) wurde nicht gezahlt.

Die Therapien lagen im Ermessen des behandelnden Arztes und wurden entsprechend seinem / ihrem Wissensstand sowie unter Berücksichtigung der örtlichen Standards eingesetzt.

Einschlusskriterien waren:

- weibliches Geschlecht
- Alter >18 Jahre
- Belastungsharninkontinenzsymptome nach klinischem Ermessen des Untersuchers
- Patientin wünscht oder erhält bereits eine Behandlung der Harninkontinenz
- Patientin erscheint zu einer regulären Behandlung (normal course of care)
- Patientin wünscht ab dem jetzigen Konsultationszeitpunkt eine Therapieinitiierung oder Änderung der Therapie

- Patientin ist nicht schwanger und wurde innerhalb der letzten sechs Monate nicht entbunden
- Patientin nimmt nicht gleichzeitig an einer Studie teil, in der Forschungspräparate eingesetzt werden oder hat dieses vor
- Patientin ist nicht auf einer Warteliste oder bereits für eine Harninkontinenzoperation geplant
- Patientin wurde über die Studie aufgeklärt und hat ihr schriftliches Einverständnis auch zur Datenübermittlung erteilt
- Patientin hat ein ausreichendes Sprachverständnis für die Landessprache um die Fragebögen vollständig ausfüllen zu können

Insgesamt 700 Ärzte aus 11 Ländern sollten 6000 Patientinnen akquirieren, über die Initiierung oder Veränderung einer Belastungsharninkontinenz sollten diese entscheiden. Studienbeginn war vier bis sechs Monate nach Markteinführung von Duloxetin im jeweiligen Land. Datenerhebungen erfolgten zu Beginn der Studienteilnahme sowie 3, 6 und 12 Monate (jeweils +/- 6 Wochen) nach Beginn. Der primäre Endpunkt sollte 12 Monate nach Beginn ausgewertet werden. Ein gemeinsames Kernprotokoll wurde in allen Ländern verwendet.

Eingesetzt wurde es sowohl bei Patientinnen mit leichter, mittelschwerer als auch starker Belastungsharninkontinenz als auch in allen vertretenen Altersgruppen.

Sowohl Patientinnen mit einer Rezidivharninkontinenz (nach Operationen: Kolposuspension, Bänder, Unterspritzung als auch Zystozelenkorrektur - letzteres wohl nicht als eigentliche Inkontinenzoperation (außer bei Überlaufinkontinenz) zu verstehen) als auch Frauen in der Primärsituation partizipierten an der SUIT.

Eruiert wurden

- patientenbezogene Daten (Alter, Ethnizität, Größe und Gewicht, sozioökonomischer Status, Bildungsstand, Prä - / Postmenopausenstatus, Rauchgewohnheiten und Anzahl der Geburten)
- aktuelle klinische Untersuchungsbefunde (Harnwegsinfektion, Verstopfung, Prolaps, obstruktive Lungenerkrankung oder persistierender Husten, Z.n. Hysterektomie, Vorhandensein neurologischer Erkrankungen, die Auswirkungen

auf den unteren Harntrakt haben, Diabetes, Depressionen und andere Komorbiditäten)

- Krankheitsverlauf SUI (diagnostische Methode; S / UIQ; Schweregrad nach Einschätzung durch die Patientin und den Arzt; erste und letzte Arztkonsultation wegen der Belastungsharninkontinenz), erstes Auftreten von Belastungsharninkontinenzsymptomen und erstmaliger Arztkonsultation, Kummer / Beeinträchtigung durch SUI mittels UDI - 6 und IIQ - 7, Symptombeurteilung und Auswirkung mithilfe von ICIQ - SF
- SUI - Medikation inklusive Namen, Dosierung, Dosisintervall, Beginn der Einnahme, Ende der Einnahme und Grund für Therapieabbruch
- Erfassung anderer Medikamente, insbesondere Kortikoide, Antidepressiva, Hormonersatztherapie und Diuretika

Validierte Fragebögen zur Erfassung der Harninkontinenz sowie deren Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen wurden verwendet, dies waren ICIQ - SF (106), UDI - 6 (179), PGI - I und - S (180), I - QOL (106) und IIQ - 7 (179) und S / UIQ(181).

Der Patient Global Impression of Severity (PGI - S) ermöglicht es Frauen, ihre Harninkontinenzschwere als leicht, mittelmäßig und schwer einzuschätzen. Im Patient Global Impression of Improvement PGI - I können Frauen auf einer 7- teiligen Skala den Behandlungserfolg von „sehr viel besser“ bis „sehr viel schlechter einschätzen“.

Der ICIQ - SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form) ist ein einfacher, durch die Patientin auszufüllender, 4 Items umfassender Fragebogen, der das Vorhandensein, die Frequenz und den angenommenen Grund für das Vorhandensein von Urinverlust sowie dessen Einfluss auf die Lebensqualität der Patientin erfasst.

Das Urogenital Distress Inventory UDI - 6 ist eine Kurzvariante des UDI und besteht aus 6 Fragen. Es erfasst Frequenz, Urgeinkontinenz- sowie Belastungsharninkontinenzepisoden, Menge des Urinverlustes, eine behinderte Blasenentleerung sowie Schmerzen im Bereich des unteren Abdomens.

Der Incontinence Quality of Life Questionnaire I - QOL ist ein validierter 22 Items umfassender Fragebogen, der die inkontinenzspezifischen Auswirkungen auf die Lebensqualität in den drei Domänen Vermeidungs - und Einschränkungverhalten, soziale Beschämung und psychosoziale Auswirkungen eruiert.

Der Incontinence Impact Questionnaire IIQ besteht aus 30 Items und erfasst die vier Domänen physische Aktivität, Reisen, emotionale Gesundheit und soziale Aktivitäten im Zusammenhang mit Harninkontinenz.

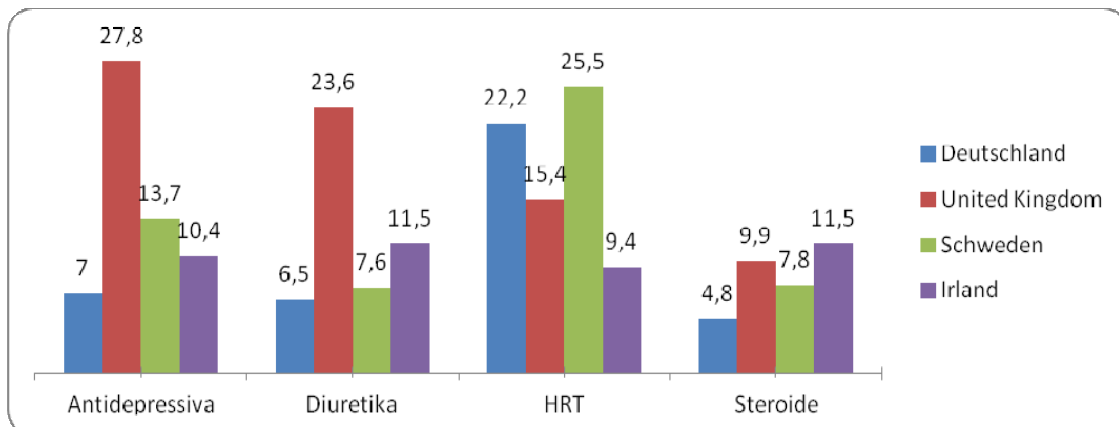
Der Stress / Urge Incontinence Questionnaire S / UIQ besteht aus zwei Fragen, deren Beantwortung die Anzahl der Stress- und Urgeinkontinenzepisoden innerhalb der letzten Woche widerspiegeln soll.

3.2. Methodik

Zunächst wurden die von Lilly / Ingelheim Boehringer im Rahmen der Advisory boards zur Verfügung gestellten Daten der SUIT analysiert und mögliche Hypothesen zum Erfassen einer Promotionsschrift erarbeitet. Nach entsprechender Literaturrecherche in Pubmed und der Google Datenbank erfolgte die Fokussierung auf die gewählte Thematik. Patientenbezogene Originaldaten der SUIT wurden angefordert, in Form von Exel - Tabellen zur Verfügung gestellt und unter der gesetzten Fragestellung mit Hilfe der Statistikprogramme SAS (Version 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.) und SPSS (PASW Statistics 18.0) analysiert und ausgewertet.

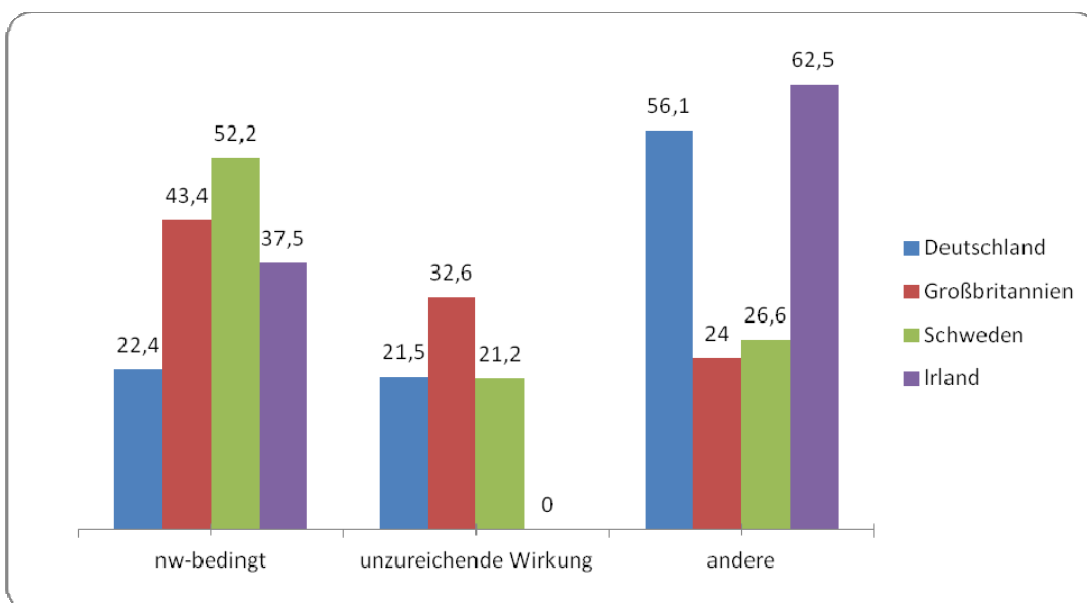
Herleitung der Dissertationsschrift aus den SUIT Advisory Board Daten - dieser Teil bezieht sich auf Firmendaten, die Advisory Board Mitgliedern und mir zugänglich gemacht wurden. Diese Daten sind von mir nicht erarbeitet und auf Advisory Board meetings der SUIT präsentiert worden! All jene Daten sind unter 3.1 aufgeführt, alle Daten ab 3.2 beruhen auf eigenen Analysen. Wenngleich ungewöhnlich möchte ich diese Daten hier nennen, da sie zum einen für die Herleitung meiner Hypothesen eine Rolle spielten und ich zum anderen darauf in meiner Diskussion zurückgreifen möchte. Veröffentlichungen basierend auf diesen von Lilly erhobenen Daten (zum Beispiel der verwendeten Fragebögen) sind bereits an anderer Stelle erfolgt.

Deutsche, englische, schwedische und irische Patientinnen unterschieden sich deutlich bezüglich der zugleich verordneten Medikationen. Tabelle 36 SUIT-Studie (182), Cave: hier allerdings nicht 3041 Frauen erfasst sondern 2134

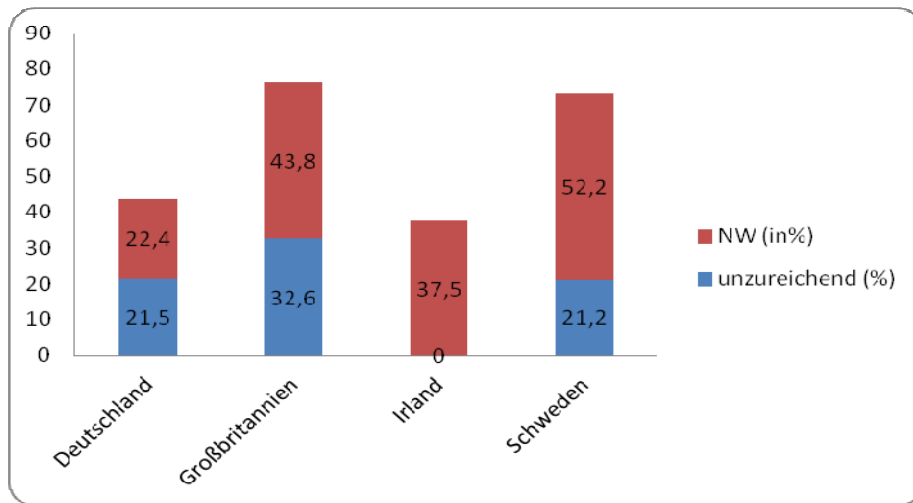


Graphik 2: Komedikation nach Ländern (in Prozent)

Welchen Einfluss hatten Komedikationen in der SUIT bezüglich Therapietreue der Patientinnen?

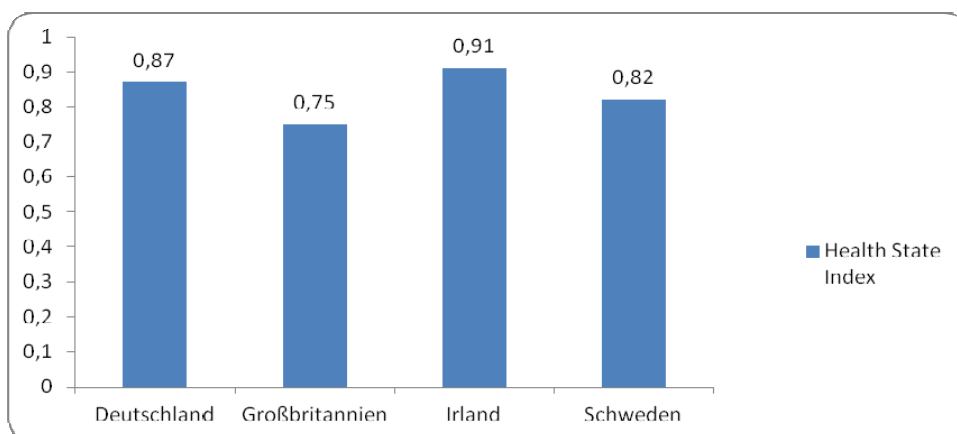


Graphik 3: Prozentuale Darstellung der Therapieabbruchgründe nach Ländern (bezogen auf 554 Frauen, Tabelle 28 (182))



Graphik 4: Abbrüche aufgrund unzureichender Wirkung / Nebenwirkungen

Damit unterscheiden sich die angegebenen Therapieabbruchgründe innerhalb der Länder deutlich. Bewirken die diversen Komedikationen diese unterschiedlichen Arzneimittelreaktionen? Gibt es sonstige Unterschiede innerhalb der Patientenkollektive, die dies erklären können? Besteht z.B. ein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und Duloxetinwirkung - schließlich erhöht Rauchen die Plasmaclearance auf das 1,5 fache?



Graphik 5: Health State Index (Tabelle 118 (182))

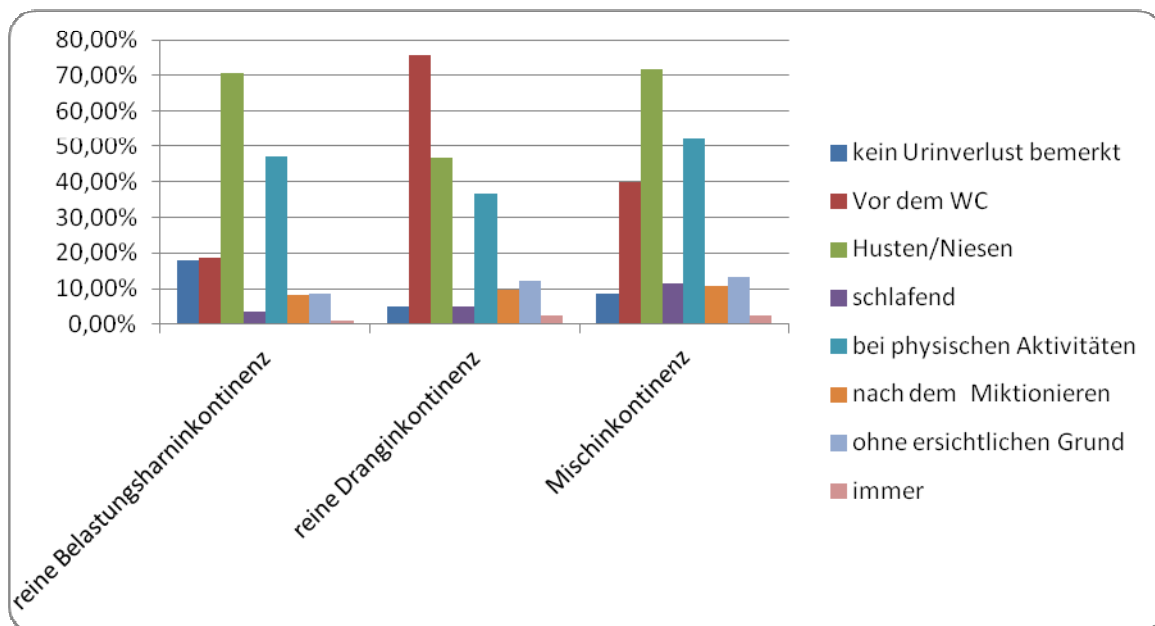
Vergleicht man die Health State Indices dieser Länder miteinander, so stellt man fest, dass sich Britinnen deutlich morbider einschätzten als Schwedinnen, Deutsche oder Irinnen.

Eine mögliche Schlussfolgerung könnte demnach sein, dass diese morbideren Patientinnen bereits mehrere Medikamente (Diuretika, Antidepressiva) einnahmen, so dass vermehrt Arzneimittelinteraktionen auftraten.

Bereits gesättigtes Cytochrom P 450 2D6 und damit konsekutive erhöhte Konzentrationen von Duloxetin könnten damit einhergehende Nebenwirkungen bedingt haben.

Schwedinnen ließen sich deutlich häufiger aufgrund ihrer Inkontinenzbeschwerden operieren als dies in den anderen europäischen Ländern der Fall war. (6,7 % der Schwedinnen versus 2,6 % der Deutschen (Tabelle 71 (182))). Dies kann als Ausdruck dafür gedeutet werden, dass Schwedinnen weniger bereit sind, mit ihrem ungewollten Urinverlust zu leben und die Inkontinenz als chronische Erkrankung zu akzeptieren. Verständlich wäre daher auch die ablehnende Haltung bezüglich einer lebenslangen medikamentösen Substitution - gegebenenfalls auch unabhängig vom potentiellen Erfolg.

Zu Studienbeginn erhielten ferner 15 der 41 Patientinnen mit reiner Urgeinkontinenz Duloxetin, dies entspricht 36,6% nicht korrekt indizierter Medikation, sofern eine strenge Zuordnung zu den einzelnen Subgruppen erfolgte. ((182)Tabelle 18)



Graphik 6: (Tabelle 235 (182)) Situativer Urinverlust nach HIK-Subtypen: Anzahl reine SUI 1083; reine Urgeinkontinenzpatientinnen 41 und Mischinkontinente 1818 (2942 gesamt)

3.2.1. Patientinnenauswahl

Insgesamt wurden 4002 Patientinnen in die SUI-Studie inkludiert. Für die Analyse wurden die Patientinnen aus der SUI-Studie ausgewählt, die eine Duloxetinbehandlung als alleinige Medikation oder in Kombination mit anderen Medikamenten erfuhren und bei denen ein Abbruch eindeutig definiert werden konnte.

Definition Duloxetin-Kombinationen

Folgende Duloxetin Behandlungskombinationen wurden in der Analyse untersucht:

- K1) Duloxetin alleine
- K2) Duloxetin + Anticholinergika
- K3) Duloxetin + andere Medikamente als Anticholinergika.

Definition Wechsel der Duloxetinkombination

Ein Wechsel einer Duloxetinkombinationsbehandlung wurde definiert über unterschiedliche Behandlungskombinationen (K1, K2, K3) zu den vier verschiedenen Beobachtungszeitpunkten in der Studie (Beobachtungszeitpunkt1 (Obs1), Beobachtungszeitpunkt2 (Obs2), Beobachtungszeitpunkt 3 (Obs3), Beobachtungszeitpunkt4 (Obs4).

Definition Abbruch einer Duloxetin - Behandlung

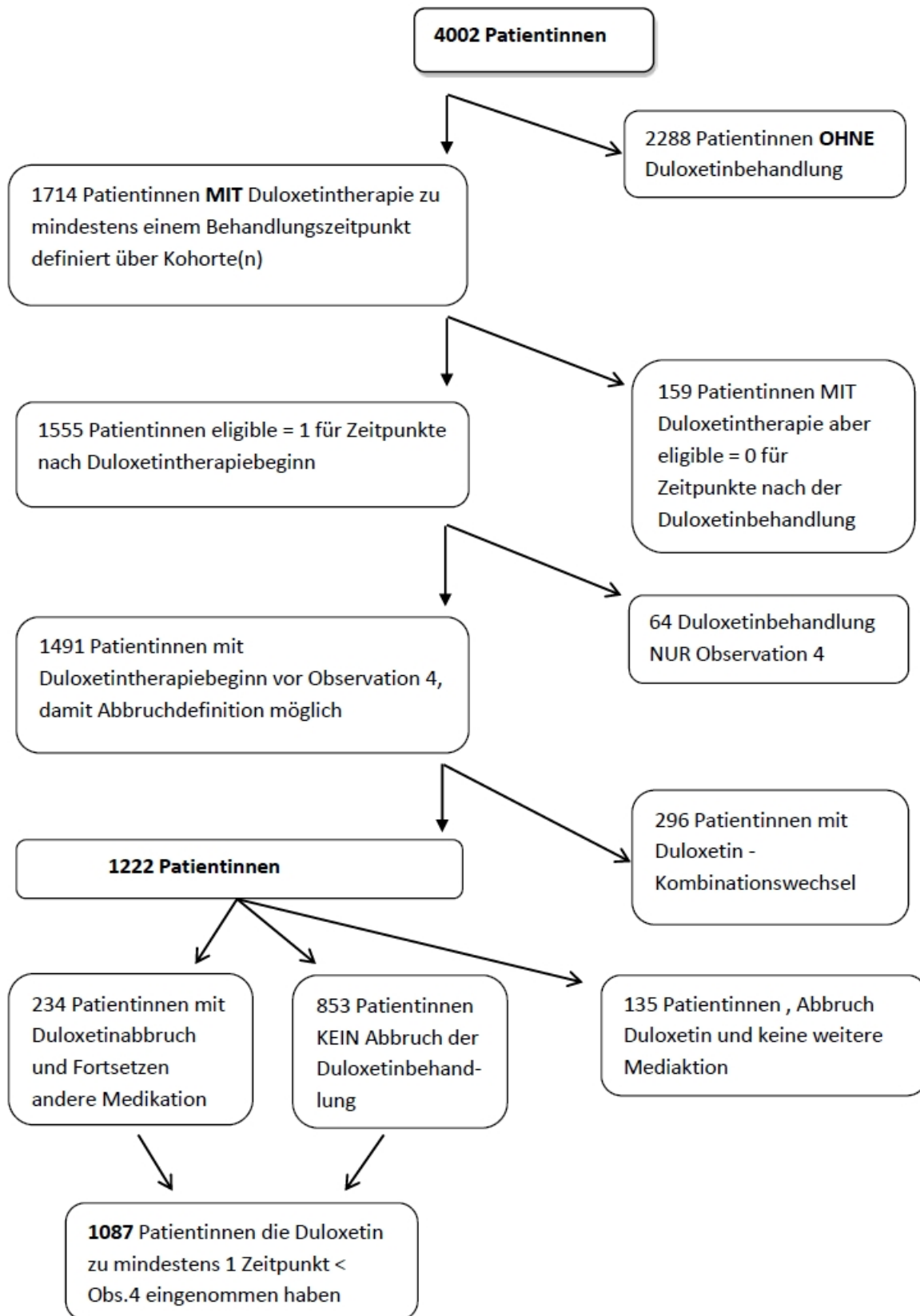
- A) Abbruch durch andere Medikation als die Initialbehandlung, welche kein Duloxetin beinhaltet (Wechsel von K1) , K2) oder K3) zu einer Medikation ohne Duloxetin.

Keine weitere Behandlung nach K1) , K2) oder K3) wurde nicht als Abbruch definiert, da die codierten Abbruchgründe in der Datenbank sehr unvollständig waren und nicht alle eindeutig den zwei Gruppen (AG1) Abbruch wegen Beschwerdefreiheit oder (AG2) Abbruch wegen Unverträglichkeit o.ä. zugeordnet werden konnten.

Abbruch	Zuordnung Abbruchgrund	Grund code	Anzahl	%
"='Unknown'	keine	keine Angabe	48	35.6%
'2'='Inadequate response'	AG2	2	29	21.5%
'4'='Intolerability/ Side Effects'	AG2	4	10	7.4%
'7'='Non Compliance'	AG2	7	3	2.2%
'9'='Subject decision'	keine	9	32	23.7%
'99'='Other'	keine	99	13	9.6%
		total	135	100.0%

Von den 4002 Patientinnen der SUIT-Studie hatten 2288 zu keinem Behandlungszeitpunkt Duloxetin eingenommen. 1714 Patientinnen wurden zu einem der vier Beobachtungszeitpunkte mit Duloxetin behandelt. Von diesen wurden 159 Patientinnen von den weiteren Analysen ausgeschlossen, da sie nach der Behandlungsinittierung eligible = 0 waren, das heißt nicht weiter beobachtet wurden.

Von den verbleibenden 1555 Patientinnen war bei 64 Patientinnen die Abbruchdefinition nicht anwendbar, da sie Duloxetin erstmals zum Beobachtungszeitpunkt 4 (Obs. 4) eingenommen hatten. Für diese Patientinnen waren keine Daten bezüglich Therapieabbruch oder – kohärenz bekannt und diese Patientinnen wurden daher von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Für 1491 Patientinnen war somit die Abbruchdefinition anwendbar. Weitere 296 Patientinnen wechselten zu den 4 Beobachtungszeitpunkten zwischen den Behandlungskombinationen K1, K2 und K3 oder kombinierten Duloxetin mit diversen nicht - medikamentösen Therapien (Elektrostimulationstherapie, Physiotherapie, Konen, Kombination aus Elektrostimulationstherapie und Physiotherapie). Diese Patientinnen wurden auch ausgeschlossen. Somit verblieben 1222 Patientinnen für die weiteren Analysen. Von diesen brachen 135 Patientinnen die Therapie mit Duloxetin ab und haben im Anschluss keine weitere medikamentöse Therapie erhalten. Da zu diesen Patientinnen die Datensätze unvollständig sind und nicht eindeutig eruiert werden kann, ob diese abbrechen, da sie beschwerdefrei waren oder aber nebenwirkungsbedingt die Therapie nicht fortsetzen wollten, wurden diese Patientinnen ebenfalls nicht berücksichtigt. 234 Patientinnen brachen eine zu einem Beobachtungszeitpunkt (< Obs4) begonnene Behandlung mit Duloxetin oder einer Duloxetinkombination zu einem späteren Beobachtungszeitpunkt ab, nahmen aber andere Medikamente weiter und 853 setzen eine zu einem Beobachtungszeitpunkt (< Obs4) begonnene Therapie mit Duloxetin oder einer Duloxetin - Kombination kontinuierlich über die folgenden Beobachtungszeitpunkte fort (853 von 1222 entspricht 69,8%). Damit stehen insgesamt 1087 Patientinnen zur Überprüfung der Fragestellung, ob es prädiktive Parameter für den Therapieerfolg mit Duloxetin gibt, zur Verfügung.



Graphik 7: Flowdiagramm für Analysen zur Verfügung stehende SUIT Partizipierinnen

3.2.2. Statistische Analyse

Beschreibende Statistik der Parameter als Anzahl und Prozent bzw. Mittelwert, Median und interquartilem Range (25 %-Perzentil; 75 %-Perzentil).

Der abhängige Parameter (Abbruch ja / nein) wurde mit den unabhängigen Parametern assoziiert. Es wurde eine univariable und eine multivariable Analyse durchgeführt. In der univariablen Analyse wurden die Unterschiede zwischen den Ausprägungen binärer Parameter mit Fisher's Exaktem Test getestet und bei Parametern mit mehr als zwei Ausprägungen wurden die Unterschiede mit dem Chi - Quadrat - Test getestet und der entsprechende p - Wert angegeben.

In der multivariablen Analyse wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als Variablenselektion wurde die schrittweise vorwärts gerichtete Methode gewählt mit dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ für die Aufnahme eines Parameters in das Modell und $\alpha = 0,10$ für das Entfernen eines Parameters aus dem Modell. Zur Beurteilung der Modelgüte wurde das Nagelkerkes R - Quadrat und die Fläche unter der ROC - Kurve berechnet.

3.3. Ergebnisse

3.3.1. Deskriptive Statistik

Tabelle 3 (siehe S. 105): Deskriptive Statistik, 1087 Patienten ohne Duloxetin - Kombinationswechsel und Abbruch durch andere Medikation (Anwendung einer Nicht - Duloxetin - Behandlung / Medikation nach einer Behandlung mit einer Duloxetin - Kombination).

Zusammenfassung deskriptive Statistik:

Gut $\frac{3}{4}$ (75,16%) der für die Auswertung zur Verfügung stehenden SUI-Partizipantinnen wurde in Deutschland akquiriert, 9,38 % in Schweden, 8,1 % in Großbritannien, 6,16 % in Mexiko und 1,2 % in Irland.

Der Anteil der unter 45 jährigen Patientinnen betrug 13,34 %, der Anteil der 45 - 65 jährigen Frauen betrug 52,81 % und der Anteil der > 65 Jährigen 33,85 %.

Bezüglich der Harninkontinenzsubgruppen lag der Prozentsatz der Mischharninkontinenten bei 61,76 %.

37,10% litten an einer reinen Stressharninkontinenz und immerhin 1,14% wurden als reine Dranginkontinenzpatientinnen klassifiziert.

39,19 % der Frauen gaben an, derzeit in einem Arbeitsverhältnis zu stehen, 60,81 % standen nicht in einem Arbeitsverhältnis oder hatten keine Angaben diesbezüglich gemacht.

Der mittlere Body Mass Index lag bei 27,69, die mittlere Parität bei 2,13, der Mittelwert der Anzahl der wöchentlichen Inkontinenzepisoden zu Studienbeginn lag bei 19,78.

Der Schweregrad der Belastungsharninkontinenz wurde zu Studienbeginn von 17,48 % als leicht, von 67,71 % als mittelstark, von 13,8 % als schwer eingestuft, von 1,01 % erfolgte keine Einstufung.

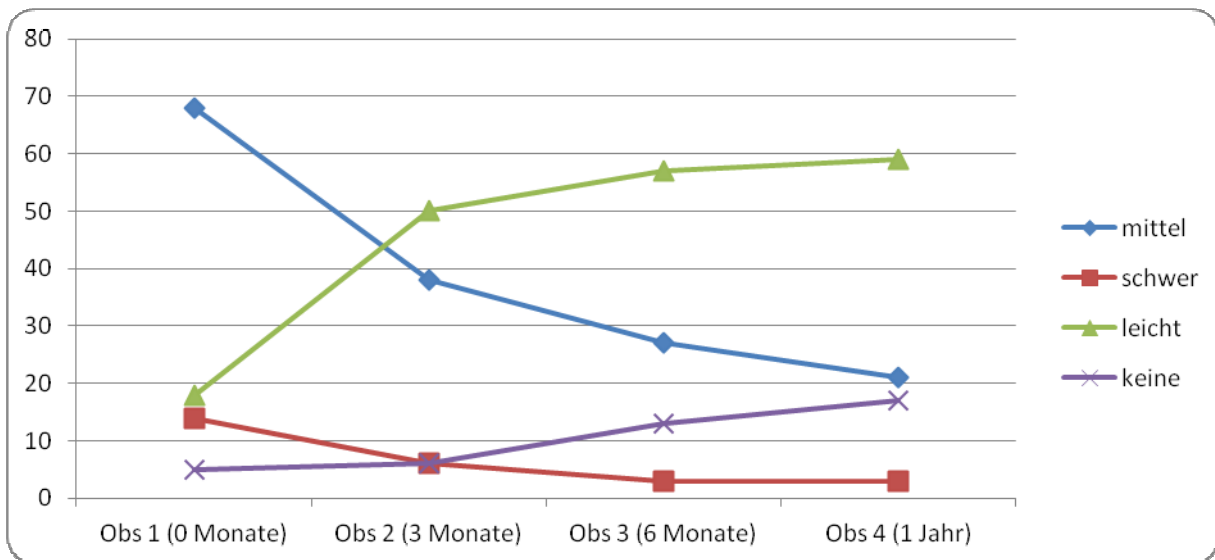
Zum Behandlungszeitpunkt 1 lag der Anteil der leichten Inkontinenz bei 17,66 %, der mittelstarken bei 68,4 % und der der starken Inkontinenz bei 13,94 %.

Zum Behandlungszeitpunkt 2 lag der Anteil derjenigen mit leichter Harninkontinenz bei 50,32 %, der mit mittelschwerer Inkontinenz bei 37,84 %, der an starker Inkontinenz leidenden Frauen bei 5,92 % und derjenigen, die keine Inkontinenz mehr berichteten ebenfalls bei 5,92 %.

Zum Behandlungszeitpunkt 3 stieg der Anteil derjenigen mit nur leichter Harninkontinenz weiter auf 56,89 %, der Anteil derjenigen mit mittelstarker Inkontinenz betrug 26,88 % und der Patientinnen, die starke Inkontinenz beklagten betrug nur noch 3,42 %. Der Anteil derjenigen, die keinerlei unkontrollierten Urinabgang mehr artikulierten stieg auf 12,82 %.

Und zum letzten Behandlungszeitpunkt betrug der Anteil der Patientinnen mit leichter Inkontinenz 58,63 %, derjenigen mit moderatem Urinverlust noch 20,78 %, derjenigen mit starker Harninkontinenz noch 3,15 % und der beschwerdefreien Patientinnen 17,44 %.

Damit ist im Studienverlauf eine deutliche Verschiebung der Harninkontinenzschwere hin zu einer Symptomreduktion ersichtlich.



Graphik 8: Graphische Darstellung der angegebenen Harninkontinenzschwere zu unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten

Mittelwert und Median der Belastungsharninkontinenzepisoden zu den verschiedenen Behandlungszeitpunkten 1 lagen bei 14,68 (Median 10 (5-20)), Behandlungszeitpunkt 2 bei 7,67 (Median 5 (2-10)), zum Behandlungszeitpunkt 3 bei 6,26 (Median 3 (1-7)) und zum Behandlungszeitpunkt 4 bei 4,96 (Median 2 (0-7)).

Die aufgesuchten Fachärzte waren in 61,45 % GynäkologInnen, in 17,2 % AllgemeinmedizinerInnen, in 11,78 % UrologInnen, in 9,02 % war der Facharztstatus unbekannt und in 0,55 % wurden GeriaterInnen oder Andere konsultiert.

13,16 % der Patientinnen waren bereits urogynäkologisch voroperiert, 86,84 % nicht voroperiert.

3.3.2. Univariable Analyse

Tabelle 4 (siehe S. 114), 1087 Patienten ohne Duloxetin - Kombinationswechsel und Abbruch durch andere Medikation (Anwendung einer Nicht - Duloxetin - Behandlung nach einer Behandlung mit einer Duloxetin - Kombination).

Ergebnisse der univariablen Analyse (bezogen auf 1087 Duloxetinpatientinnen der SUIT)

Die prozentualen Therapieabbrüche innerhalb der partizipierenden Länder unterscheiden sich statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Bezüglich der Therapieabbrüche stratifiziert nach Alter (jünger als 45 Jahre, 45 - 65 jährige Patientin und über 65 Jährige) wurde mit einem p - Wert von 0,055 ein gerade nicht mehr signifikantes Ergebnis erzielt.

Der Anteil derer, die zum Behandlungszeitpunkt erstmalig eine Harninkontinenzbehandlung erhielten und die Therapie abbrachen, unterschied sich statistisch nicht signifikant von denen, die bereits zuvor diesbezüglich ihren Arzt konsultiert hatten ($p = 0,595$).

Während sich der Anteil der Therapieabbrecher innerhalb der Kategorien Harninkontinenzschwere zum Ausgangszeitpunkt nicht signifikant unterschieden ($p = 0,312$), finden wir zum Behandlungszeitpunkt 2 mit einem p - Wert von 0,016 ein statistisch signifikant unterschiedliches Abbruchverhalten stratifiziert nach Harninkontinenzschwere mit steigender Abbruchtendenz konkordant mit steigender Harninkontinenzschwere. Dies bleibt auch zu den Behandlungszeitpunkten 3 und 4 bestehen, das Ergebnis wird hoch signifikant ($p < 0,001$).

Zum Ausgangszeitpunkt unterschieden sich die Therapieabbrüche stratifiziert nach < 7 Episoden / Woche, $7 - 13$ Episoden / Woche und > 13 Episoden hoch signifikant ($p = 0,001$). Die meisten Therapieabbrüche fanden sich hiernach bei den Patientinnen, deren Episodenanzahl nicht festgehalten worden war, gefolgt von Patientinnen mit < 7 Inkontinenzepisoden / Woche, > 13 / Woche und die höchste Therapietreue hatten Patientinnen mit $7 - 13$ Episoden / Woche.

Betrachtet man die Patientinnen mit Belastungsharninkontinenzepisoden (stratifiziert nach Anzahl) zum Behandlungszeitpunkt 1, so gibt es hoch signifikante Unterschiede

bezüglich Therapieabbrüchen $p < 0,001$. Patientinnen mit mehr als zwei Belastungsharninkontinenzepisoden brechen die Behandlung signifikant seltener ab. Zu den Behandlungszeitpunkten 2 ($p = 0,198$) und 3 ($p = 0,136$) gibt es keine signifikanten Unterschiede in der univariablen Analyse bezüglich Therapieabbruchhäufigkeit. Einen wiederum hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) finden wir zum 4. Behandlungszeitpunkt.

Die Anzahl der Gesamtinkontinenzepisoden (Drang - und Belastungsharn - inkontinenzepisoden) war hoch signifikant mit dem Abbruchverhalten assoziiert ($p < 0,001$) mit den meisten Therapieabbrüchen bei < 8 Inkontinenzepisoden (28,4 %), 20,9 % Abbrüchen bei > 25 Inkontinenzepisoden und den wenigsten Behandlungsabbrüchen bei 8 - 14 Episoden (15,1 %) und 15 - 25 (17,2 %) ungewollten Urinverlusten / Woche .

Betrachtet man die Therapieabbrüche innerhalb der betreuenden Facharztgruppen, so findet man keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,570$). Auch der Einfluss einer zuvor stattgefundenen urogynäkologischen Operation ist mit einem p - Wert von 0,382 nicht statistisch signifikant.

Ebenfalls hoch signifikante Unterschiede bezüglich Therapieabbrüchen findet man nach Harninkontinenzsubtypenteilung ($p < 0,001$) mit den meisten Therapieabbrüchen in den unkategorisierten Patientinnen gefolgt von reinen SUI, Mischinkontinenten und den wenigsten Therapieabbrüchen unter Dranginkontinenzpatientinnen.

Nikotinkonsum wirkte sich signifikant aus, Raucherinnen brachen in der univariaten Analyse seltener die Behandlung ab ($p = 0,019$). Ebenfalls signifikante Unterschiede gab es in der univariaten Analyse nach BMI-Subgruppen ($p = 0,049$), die wenigsten Abbrüche gab es bei Patientinnen deren BMI < 19 lag, adipöse Frauen mit einem Body Mass Index von > 30 und Normalgewichtige mit einem BMI von 19 - 24 brachen am häufigsten ab. Auch bei einer weniger strengen Einteilung der Subgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede ($p = 0,024$). Hiernach brechen Frauen mit einem BMI < 20 deutlich seltener ab, als Frauen mit einem BMI von 20 - 30, die meisten Abbrüche haben hiernach ebenfalls Adipöse mit einem BMI > 30 .

Parität wirkte sich nicht auf Therapietreue aus ($p = 0,071$). Ebenfalls ohne statistische Signifikanz war die Tatsache, wie zügig Patientinnen ärztlich Hilfe bezüglich ihrer Inkontinenz in Anspruch genommen hatten ($p = 0,631$).

3.3.3. Multivariable logistische Regressionsanalyse

Tabelle 5 (siehe S. 112)

Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse

Eine Koadministration von Duloxetin und Anticholinergika führt mit einer Odds ratio von 18,72 zu einer deutlichen Risikoerhöhung bezüglich eines Therapieabbruches ($p < 0,001$, damit statistisch hoch signifikant). Eine Komedikation von Duloxetin und Nicht - Anticholinergika Medikamenten (Diuretika, Kortikoide, HRT, Antidepressiva) geht ebenfalls mit einer gesteigerten Therapieabbruchwahrscheinlichkeit einher, Odds Ratio hierfür beträgt 4,32 ($p < 0,001$, damit ebenfalls statistisch hoch signifikant).

Auch das Land, in dem die Behandlung innerhalb der SUIT stattfand, beeinflusst das Risiko eines Therapieabbruches. So gehen Behandlungen innerhalb Großbritanniens, (Odds ratio = 1,96; $p = 0,014$), Schwedens (Odds ratio 1,90; $p = 0,012$) und Mexikos (Odds ratio 3,64; $p < 0,001$) mit einem signifikanten bis hoch signifikanten Risiko eines Therapieabbruches einher, keine Signifikanz wurde für in Irland behandelte Frauen erreicht (Odds ratio = 2,40; $p = 0,161$).

Auch die Anzahl der Harninkontinenzepisoden ist in der multivariablen Analyse statistisch signifikant mit dem Abbruchverhalten assoziiert. So geht eine Episodenanzahl von 7 - 13 ungewollten Harnabgängen mit einer statistisch hoch signifikanten Risikoreduktion für einen Behandlungsabbruch einher (Odds ratio 0,42; $p = 0,001$). Für die Subgruppen > 13 Episoden wurde bei einer Odds ratio von 0,70 und einem p - Wert von 0,075 keine Signifikanz erzielt.

Ebenso bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Harninkontinenzschwere und Therapieabbruchverhalten. So wiesen Patientinnen mit moderater Harninkontinenz bei einem Odds ratio von 3,16 und $p < 0,001$ eine statistisch hoch signifikante Wahrscheinlichkeit auf, die Behandlung abzubrechen. Mit einer Odds ratio von 5,39 bei einem $p < 0,001$ lag das Abbruchrisiko unter den Frauen mit schwerer Harninkontinenz sogar noch deutlich höher. Lediglich in der Gruppe der Frauen mit leichter Harninkontinenz wurde bei einer Odds ratio von 1,32 und einem $p = 0,26$ keine Signifikanz erreicht.

Keine Signifikanz wurde jedoch bei den verschiedenen Altersgruppen erreicht. Die Altersgruppe der über 65jährigen Frauen hatte mit einem Odds ratio von 0,63 und

einem $p = 0,016$ in der SUI eine geringere Wahrscheinlichkeit, die Duloxetinbehandlung abzubrechen verglichen mit Patientinnen zwischen 45 und 65 Jahren (Odds ratio=1, $p = 0,05$).

3.4. Ergebnisse Subgruppenanalysen

3.4.1. Duloxetin und Komedikation

Innerhalb der SUI erhielten 1714 Patientinnen Duloxetin, 473 Patientinnen wurden lokal östrogenisiert, 207 nahmen Kortikoide, 389 Antidepressiva und 314 Patientinnen Diuretika ein.

Tabelle 6: Komedikationen

Duloxetin	1714
Lokale Östrogene	725
Anticholin.	473
Antich.außer Oxybutinin, Propiverin, Tolterodin, Trospium, Darifenacin, Solifenacin	26
Kortik./ HRT/ Antidepr/ Diuretika	1415
Kortikoide	207
HRT	792
Antidepressiva	389
Diuretika	314

Hypothese 1: Wird Duloxetin gemeinsam mit anderen Medikamenten eingenommen, so muss mit dem vermehrten Auftreten von Wechselwirkungen gerechnet werden. Dementsprechend erwarte ich weniger Therapieabbrüche bei Patientinnen unter Duloxetinmonotherapie verglichen mit Patientinnen, die zugleich Komedikationen erhielten. Bezüglich der angegebenen Abbruchgründe erwarte ich ferner mehr nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche im Patientinnenkollektiv der Koadministranten.

Duloxetinbehandlungsbeginn vor letztem Observationszeitpunkt - damit Therapieabbruch erfassbar (1222 Patientinnen, kein Therapiewechsel zwischen K1, K2, und K3, zu den 4 Beobachtungszeitpunkten)

Kreuztabelle 1: Abbruch Duloxetin in Mono- oder Kombinationstherapie

		ABBRUCH			Gesamt
		NEIN	keine weitere Behandlung bei Studienende	andere Therapie (kein Duloxetin oder Duloxetin-Kombination) bei Studienende	
NUR Duloxetin	Anzahl	385	108	34	527
	% innerh. NUR Dulox	73.1%	20.5%	6.5%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	45.1%	80.0%	14.5%	43.1%
Duloxetin PLUS Antichol.	Anzahl	6	1	17	24
	% innerh. Dulox+Antichol.	25.0%	4.2%	70.8%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	.7%	.7%	7.3%	2.0%
Duloxetin PLUS Komedis außer Antichol.	Anzahl	462	26	183	671
	% innerh. Dulox+Komed außer Anticholinergika	68.9%	3.9%	27.3%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	54.2%	19.3%	78.2%	54.9%
Gesamt	Anzahl	853	135	234	1222
	% innerh. Duloxetinpat.	69.8%	11.0%	19.1%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Quadrat nach Pearson $p < 0,001$

Bezüglich Therapieabbruchhäufigkeit unterscheiden sich Patientinnen, die ausschließlich Duloxetin einnehmen statistisch hoch signifikant von Patientinnen, die Duloxetin im Rahmen einer Mischharninkontinenz gemeinsam mit Anticholinergika einnehmen. Ebenso hoch signifikante Unterschiede bezüglich Therapieabbruchhäufigkeit ergeben sich bei dem Vergleich alleinige Duloxetineinnahme versus Duloxetin in Kombination mit Komedikationen (Diuretika, Kortikoide, Antidepressiva, HRT).

Auch wenn man die Patientinnen aus der statistischen Analyse ausschließt, die nach einer initialen Duloxetintherapie keine weitere medikamentöse Therapie bis zum Studienende erhalten haben (135 Patientinnen) - also diejenigen, bei denen unklar ist ob keine Therapienotwendigkeit aufgrund von Beschwerdefreiheit bestand oder kein weiterer Behandlungswunsch vorgelegen hat - kommt man zu dem gleichen Ergebnis.

Kreuztabelle 2: 1087 Patientinnen mit Duloxetinbehandlungsbeginn vor letztem Observationszeitpunkt - Therapieabbruch durch andere Therapie (kein Duloxetin oder Duloxetin-Kombination), kein Therapiewechsel zwischen K1, K2, und K3, zu den 4 Beobachtungszeitpunkten

		Abbruch		Gesamt
		NEIN	andere Therapie (kein Duloxetin oder Duloxetin-Kombination) bei Studienende	
NUR Duloxetin	Anzahl	385	34	419
	% innerh. NUR Duloxetin.	91.9%	8.1%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	45.1%	14.5%	38.5%
Duloxetin PLUS Anticholinergikum	Anzahl	6	17	23
	% innerh. Dulox+Antichol.	26.1%	73.9%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	.7%	7.3%	2.1%
Duloxetin PLUS Komedis außer Antichol.	Anzahl	462	183	645
	% innerh. Dulox+ Komedis außer Anticholinergika	71.6%	28.4%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	54.2%	78.2%	59.3%
Gesamt	Anzahl	853	234	1087
	% innerh. Duloxetinpat.	78.5%	21.5%	100.0%
	% innerh. Abbrecherinnen	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Quadrat nach Pearson $p < 0,001$

Damit wurde der erste Teil der Hypothese bestätigt.

Die Abbruchgründe verteilen sich auch unterschiedlich ($p = 0,013$) zwischen den drei Gruppen K1 hat 41% keine Angabe, gegenüber K3 16%

Kreuztabelle 3: Gründe für Duloxetinabbruch nach erhaltener Medikation

		Abbruchgründe					Gesamt	
		Ohne Angabe	Unzureichende Wirk.	Nebenwirkungsbed.	Non-compliant	Persönliche Entsch		sonstige
NUR Duloxetin	Anzahl	12	6	3	0	8	0	29
	% in NUR Duloxetin	41.4%	20.7%	10.3%	.0%	27.6%	.0%	100.0%
	% innerh. Abbruchgrund	26.1%	13.0%	9.1%	.0%	13.6%	.0%	13.7%
Duloxetin+ Anticholinerg.	Anzahl	7	4	3	0	1	0	15
	% in Dulox + Anticholinerg.	46.7%	26.7%	20.0%	.0%	6.7%	.0%	100.0%
	% innerh. Abbruchgrund	15.2%	8.7%	9.1%	.0%	1.7%	.0%	7.1%
Dulox.+Komedik außer Anticholinerg.	Anzahl	27	36	27	4	50	23	167
	% in Dulox + Komedis (außer Anticholinerg.	16.2%	21.6%	16.2%	2.4%	29.9%	13.8%	100.0%
	% innerh. Abbruchgrund	58.7%	78.3%	81.8%	100.0%	84.7%	100.0%	79.1%
Gesamt	Anzahl	46	46	33	4	59	23	211
	% in Duloxetineinn.	21.8%	21.8%	15.6%	1.9%	28.0%	10.9%	100.0%
	% innerh. Abbruchgrund	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Quadrat-Tests nach Pearson p= 0, 013

Signifikante Unterschiede wurden hierbei jedoch nur bei den Parametern „sonstige“ und „ohne Angabe“ in den Gruppen Duloxetin only und Duloxetin + Komedikation erreicht. Damit wurde der zweite Teil der ersten Hypothese nicht bestätigt.

3.4.2. Duloxetinwirkung bei Hypertonikerinnen

Hypothese 2:

Da Antiarrhythmika der Klasse 1C (Flecainid[®], Propafenon[®]), beta-Blocker (Metoprolol[®], Atenolol[®]..) sowie ACE-Hemmer Substrate oder Inhibitoren von CYP 2D6 sind und damit den gleichen Stoffwechselweg wie Duloxetin durchlaufen, ist eine Interaktion zu erwarten. Diese würde sich durch erhöhte Plasmaspiegel und damit einhergehend durch vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen, ergo vermehrte Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen, äußern. Auch wenn laut Studienprotokoll bestehende Komedikationen erfasst werden sollten, so wurden Antihypertensivasubgruppen / Antiarrhythmika nicht systematisch erhoben und kodiert, lediglich eine Diuretikaeannahme ist ausreichend dokumentiert und kodiert worden, so dass an dieser Stelle lediglich ein möglicher Einfluss von Diuretika auf die Duloxetinwirkung überprüft werden konnte.

Kreuztabelle 4: Therapieabbrüche Duloxetin bei Diuretikaeannahme

		Abbruch?		Gesamt
		KEIN Abbruch	Abbruch	
NICHT Dulox.+ NUR Diuretikum	Anzahl	424	174	598
	% in Nicht Dulox.+ NUR Diuretikum	70.9%	29.1%	100.0%
	% in Abbruch ?	91.8%	95.1%	92.7%
NUR Dulox.+ Diuretikum	Anzahl	38	9	47
	% in NUR Dulox.+ Diuretik.	80.9%	19.1%	100.0%
	% in Abbruch ?	8.2%	4.9%	7.3%
Gesamt	Anzahl	462	183	645
	% in Dulox.+Diuretikum ?	71.6%	28.4%	100.0%
	% in Abbruch ?	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0,179 Fisher's exakter Test

Damit unterscheiden sich Patientinnen, die Duloxetin in Kombination mit Diuretika eingenommen haben nicht signifikant in der Häufigkeit, die Duloxetintherapie vorzeitig zu beenden ($p = 0,179$) verglichen mit Frauen ohne Diuretikaeinnahme. Berücksichtigt werden muss insgesamt jedoch die geringe Zahl der Koadministrantinnen ($n = 47$), von denen insgesamt nur 9 die Duloxetinbehandlung abbrachen.

3.4.3. Duloxetinwirkung bei Patientinnen unter Glukokortikoidtherapie

Grundlagen: Glukokortikoide sind u.a. indiziert bei Morbus Addison, Asthma bronchiale, anaphylaktischen Reaktionen sowie Vaskulitiden. Häufig eingesetzt werden sie auch bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (183).

Glukokortikoide vermitteln ihre Wirkung über den quasi ubiquitären intrazellulären Steroidrezeptor. Der so entstehende Glukokortikoid - Steroidrezeptorkomplex bindet an nukleäre DNA und initiiert die Synthese von mRNA und damit von stimulierenden oder inhibierenden Proteinen.

Die Effekte der Glukokortikoide sind vielseitig. So fördern sie die Glukoneogenese in der Leber bei gleichzeitiger Hemmung der Glukoseaufnahme in der Peripherie und verursachen so einen Blutzuckeranstieg. Ferner bewirken sie eine Lipolyse und Proteolyse, wodurch sie katabol wirken. Immunologische Effekte werden erzielt, indem die Anzahl der zirkulierenden Granulozyten durch Mobilisation aus dem Knochenmark erhöht und gleichzeitig der Austritt aus den Gefäßen gehemmt wird. Darüber hinaus wird die Produktion von Prostaglandinen, Bradykininen, Interleukinen und Histaminen inhibiert.

Die intestinale Kalziumabsorption sowie die renale Reabsorption von Kalzium und Phosphat werden ebenfalls gehemmt. Um das Serumkalzium im Normbereich zu halten kommt es konsekutive zu einem Anstieg des Parathormons. Die Osteoblastenaktivität wird gehemmt, die der Osteoklasten gefördert, so dass es zu einem Knochenmasseverlust kommt.

Über renale Glukokortikoidrezeptoren kommt es zur Steigerung der freien Wasser - Clearance, die Wirkung des antidiuretischen Hormons wird gehemmt und via

Mineralokortikoidrezeptoren die Natriumrückresorption und Kaliumausscheidung gefördert.

Zentralnervöse Wirkungen bestehen in einem gesteigerten Appetit, in Insomnie, Libidoverlust, sowie Hemmung der Gonadotropinsynthese sowie des thyroïdstimulierenden Hormons.

Glukokortikoide sind essentiell für die Surfactant - Synthese der fetalen Lunge und können in pharmakologischen Dosen bei Kindern zur Hemmung des Längenwachstums führen.

Zu guter letzt hemmen Glukokortikoide die Fibroblastenaktivität und damit die Kollagensynthese sowie die Bildung von Granulationsgewebe (184).

Glukokortikoide und Belastungsharninkontinenz mit Subgruppenanalyse:

Hypothese 3: Da von dieser Fibroblastenaktivitätshemmung durchaus auch die „bindegewebige Kittsubstanz“ zwischen Blase, Urethra und Musculus levator ani sowie die bindegewebigen Haltestrukturen im Becken betroffen sein können, könnte dies ursächlich für die Entwicklung einer Belastungsharninkontinenz oder einem Descensus unter Glukokortikoidtherapie sein.

Bei für die SUI ursächlichem defizitärem urethralem Support erwarte ich kein Benefit durch die Duloxetinbehandlung und rechne daher mit vermehrten Therapieabbrüchen aufgrund unzureichender Wirkung.

Kreuztabelle 5: Therapieabbrüche unter Duloxetin einnehmenden Glukokortikoidpatientinnen

		ABBRUCH		Gesamt
		KEIN Abbruch	Abbruch	
NICHT Dulox+ NUR Kortikoid	Anzahl	451	174	625
	% in Nicht Dulox.+ NUR Kortikoid.	72.2%	27.8%	100.0%
	% in Abbruch?	97.6%	95.1%	96.9%
NUR Dulox. + Kortik.	Anzahl	11	9	20
	% in NUR Dulox.+ Kortikoide	55.0%	45.0%	100.0%
	% in Abbruch?	2.4%	4.9%	3.1%
Gesamt	Anzahl	462	183	645
	% in Dulox.+Kortikoide?	71.6%	28.4%	100.0%
	% in Abbruch ?	100.0%	100.0%	100.0%

p = 0,127 Fishers exakter Test

Entgegen meiner Hypothese unterscheiden sich Patientinnen unter Glukokortikoideinnahme nicht signifikant bezüglich Therapieabbruchhäufigkeit von Patientinnen ohne Glukokortikoidtherapie ($p = 0,127$). Hierbei muss jedoch die geringe Anzahl der Koadministrantinnen ($n = 20$) berücksichtigt werden, von denen insgesamt nur 9 die Duloxetineinnahme vorzeitig beendeten.

3.4.4. Duloxetinwirkung bei chronischem Nikotinabusus

Hypothese 4:

Laut Hersteller ist die Plasmaclearance von Duloxetin bei Rauchern auf das 1,5 - fache erhöht. Nikotinabusus bewirkt eine Enzyminduktion von CYP 1A2 wodurch eine schnellere Metabolisierung von Duloxetin erfolgt. Dementsprechend ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von Duloxetin unter Raucherinnen schneller abfällt und damit einhergehend Nebenwirkungen seltener und kürzer auftreten als bei Nichtrauchern. Duloxetin müsste bei Raucherinnen hochdosiert werden um einen therapeutischen Wirkspiegel zu erreichen. Bezogen auf das Kollektiv der SUIT-

Patientinnen erwartete ich daher vermehrt Therapieabbrüche aufgrund unzureichender Wirkung / unzureichender Besserung der Belastungsharninkontinenzsymptomatik und weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen.

Ergebnisse:

Berücksichtigt man alle 1087 Patientinnen und betrachtet die Abbruchquote von Nichtrauchern (21,4 %) und Rauchern (16,3 %) so stellt man fest, dass sich diese nicht signifikant von einander unterscheiden.

Da nur bei 1018 der mit Duloxetin behandelten Frauen der Nikotinstatus bekannt war, beziehen sich die weiteren Angaben auf lediglich 1018 Frauen.

	Nichtraucher	Raucher	Total	p-Wert
NUR Duloxetin (K1)	8,5% (29/342)	0% (0/45)	7,5% (29/387)	0,036
Duloxetin+ Komedikation (K2 oder K3)	29,7% (159/535)	24,0% (23/96)	28,8 % (182/631)	0,273
Gesamt	21,4% (188/877)	16,3% (23/141)	20,7 (211/1018)	0,180

Beschränkt man die Gruppe der Patientinnen auf die 419 Patientinnen, die nur Duloxetin (ohne weitere Medikation) einnahmen, dann unterscheidet sich das Abbruchverhalten zwischen Nichtrauchern (8,5 %) und Rauchern (0 %) jedoch signifikant ($p = 0,036$).

Kreuztabelle 6: Abbruchverhalten nach Nikotinstatus in der Gruppe der ausschließlich Duloxetin einnehmenden Patientinnen K1

		Abbruch?		Gesamt
		KEIN Abbruch	Abbruch	
Nichtraucher	Anzahl	313	29	342
	% innerhalb Nichtraucher	91.5%	8.5%	100.0%
	% in Abbruchverhalten	87.4%	100.0%	88.4%
Raucher	Anzahl	45	0	45
	% innerhalb Raucher	100.0%	.0%	100.0%
	% in Abbruchverhalten	12.6%	.0%	11.6%
Gesamt	Anzahl	358	29	387
	% innerh.bek. Nikotinstatus	92.5%	7.5%	100.0%
	% in Abbruchverhalten	100.0%	100.0%	100.0%

Exakter Test nach Fischer p = 0,036

Kreuztabelle 7: Abbruchverhalten nach Nikotinstatus in der Gruppe der Duloxetin + Anticholinergika / Komedikationen einnehmenden Patientinnen K2 + K3

		Abbruch ?		Gesamt
		KEIN	Abbruch	
Nichtraucher	Anzahl	376	159	535
	% innerh. Nichtraucher	70.3%	29.7%	100.0%
	% innerh. Abbruchverhalten	83.7%	87.4%	84.8%
Raucher	Anzahl	73	23	96
	% innerh.Raucher	76.0%	24.0%	100.0%
	% innerh. Abbruchverhalten	16.3%	12.6%	15.2%
Gesamt	Anzahl	449	182	631
	% innerh. Nikotinstatus	71.2%	28.8%	100.0%
	% innerh. Abbruchverhalten	100.0%	100.0%	100.0%

Fishers exakter Test p = 0,273

Kreuztabelle 8: Abbruchverhalten nach Nikotinstatus in der Gruppe aller Duloxetin einnehmenden Patientinnen K1+ K2 + K3

		Abbruch?		Gesamt
		KEIN Abbruch	Abbruch	
Nichtraucher	Anzahl	689	188	877
	% innerh. Nichtraucher	78.6%	21.4%	100.0%
	% innerh. Abbruchverhalten	85.4%	89.1%	86.1%
Raucher	Anzahl	118	23	141
	% innerhalb Raucher	83.7%	16.3%	100.0%
	% innerh. Abbruchverhalten	14.6%	10.9%	13.9%
Gesamt	Anzahl	807	211	1018
	% innerh.bek.Nikotinstatus	79.3%	20.7%	100.0%
	% innerh. Abbruchverhalten	100.0%	100.0%	100.0%

Fischers exakter Test p= 0,180

Kreuztabelle 9: Abbruchgründe der nichtrauchenden only - Duloxetin - Patientinnen; 34 Abbrecher, davon 29 mit Raucher(ja / nein) - Angabe.

		Abbruchgrund						Gesamt
		Ohne Angabe	Unzureichende Wirk.	Nebenwirkungsbed.	Non-Compliant	Pers. Entscheid	Sonst.	
Nicht-raucher	Anzahl	12	6	3	0	8	0	29
	% innerh. Nicht-raucher	41,4%	20,7%	10,3%	0 %	27,6 %	0 %	100.0%

Wie aus der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen ist, sind die angegebenen Gründe für Therapieabbrüche zwischen Rauchern und Nichtrauchern nicht divergent innerhalb der Gruppe aller Duloxetin einnehmenden Patientinnen.

Kreuztabelle 10: Abbruchgründe aller Duloxetinpatientinnen nach Nikotinstatus

		Abbruchgrund						Gesamt
		Ohne Angabe	Unzureichende Wirk.	Nebenwirkungsbed.	Non-Compliant	Pers. Entscheid	Sonst.	
Nichtraucher	Anzahl	38	40	32	4	54	20	188
	% innerh. Nichtraucher	20.2%	21.3%	17.0%	2.1%	28.7%	10.6%	100.0%
	% innerh. von Abbruchgrund	82.6%	87.0%	97.0%	100.0%	91.5%	87.0%	89.1%
Raucher	Anzahl	8	6	1	0	5	3	23
	% innerh. Raucher	34.8%	26.1%	4.3%	.0%	21.7%	13.0%	100.0%
	% innerh. Abbruchgrund	17.4%	13.0%	3.0%	.0%	8.5%	13.0%	10.9%
Gesamt	Anzahl	46	46	33	4	59	23	211
	% in bek.Nikotinkonsum	21.8%	21.8%	15.6%	1.9%	28.0%	10.9%	100.0%
	% innerh. Abbruchgrund	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Chi - Quadrat - Tests nach Pearson $p= 0,383$

3.4.5. Duloxetintherapieerfolg in Abhängigkeit vom BMI

Hypothese 5:

Aufgrund der unterschiedlichen Verteilungsvolumina erwarte ich bei untergewichtigen Frauen höhere Duloxetinkonzentrationen als bei adipösen Frauen. Ferner gehe ich davon aus, dass untergewichtige Frauen eher aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie vorzeitig beenden während Adipöse aufgrund unzureichenden Therapieansprechens abbrechen.

Kreuztabelle 11: Abbruch nach BMI

			Abbruch		Gesamt
			nein	ja	
BMI	<19	Anzahl	6	0	6
		% innerhalb von BMI	100.0%	.0%	100.0%
		% innerhalb von Abbruch	.7%	.0%	.6%
	>19 ≤24	Anzahl	156	50	206
		% innerhalb von BMI	75.7%	24.3%	100.0%
		% innerhalb von Abbruch	19.5%	24.0%	20.4%
	>24-≤30	Anzahl	441	95	536
		% innerhalb von BMI	82.3%	17.7%	100.0%
		% innerhalb von Abbruch	55.0%	45.7%	53.1%
	>30	Anzahl	199	63	262
		% innerhalb von BMI	76.0%	24.0%	100.0%
		% innerhalb von Abbruch	24.8%	30.3%	25.9%
Gesamt	Anzahl	802	208	1010	
	% innerhalb von BMI	79.4%	20.6%	100.0%	
	% innerhalb von Abbruch	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Quadrat nach Pearson p=0,049

Bei einer weniger strengen BMI - Subgruppeneinteilung in untergewichtige Frauen (BMI < 20), normal und übergewichtige Frauen (BMI 20 - 30) und Adipöse (BMI > 30) ergibt

sich mit einem $p = 0,024$ ein signifikantes Ergebnis. Demnach brechen Untergewichtige mit 16,7 % am seltensten ab, im Mittelfeld lagen normal und übergewichtige Frauen mit 19,5 % Therapieabbrüchen und Adipöse beendeten mit 24 % am häufigsten vorzeitig ihre Behandlung (siehe univariate Analyse).

Bei einer detaillierteren Einteilung in untergewichtige (BMI < 19), normalgewichtige (BMI 19 bis ≤ 24), übergewichtige (BMI > 24 und ≤ 30) und adipöse Frauen (BMI > 30) ergibt sich folgendes Bild: Therapieabbrüche unterscheiden sich mit $p = 0,049$ signifikant. Die wenigsten Abbrüche (0 %) fanden sich bei untergewichtigen Frauen, übergewichtige Frauen brachen in 17,7 % die Behandlung mit Duloxetin vorzeitig ab und bei den Normalgewichtigen und ebenso bei den adipösen Frauen waren es jeweils 24 % vorzeitige Behandlungsbeendigungen.

Mit diesem Ergebnis ließ sich meine Hypothese nicht bestätigen. Auch bezüglich der angegebenen Abbruchgründe musste ich feststellen, dass sich diese nicht unterscheiden ($p = 0,498$)

Kreuztabelle 12: Abbruchgründe nach BMI - vier Kategorien

			Abbruchgründe					Gesamt	
			Ohne Angabe	Unzureichende Wirk.	Nebenwirkung	Non-Compliant	Pers. Entscheid		Sonst.
BMI_K4	≤24<19	Anzahl	10	9	7	1	17	6	50
		% in BMI- Kategorie	20.0%	18.0%	14.0%	2.0%	34.0%	12.0%	100.0%
	>24-≤30	Anzahl	22	22	18	1	19	13	95
		% in BMI- Kategorie	23.2%	23.2%	18.9%	1.1%	20.0%	13.7%	100.0%
	>30	Anzahl	13	14	7	2	23	4	63
		% in BMI- Kategorie	20.6%	22.2%	11.1%	3.2%	36.5%	6.3%	100.0%
Gesamt		Anzahl	45	45	32	4	59	23	208
		% in BMI-Kategorie	21.6%	21.6%	15.4%	1.9%	28.4%	11.1%	100.0%

p - Wert nach Pearsson p = 0,498

3.4.6. Duloxetintherapieerfolg in Abhängigkeit vom Operationsstatus

Hypothese 6:

Aufgrund von mit Operationen einhergehenden Denervierungen rechne ich in der Gruppe der voroperierten Patientinnen mit einem schlechteren Therapieerfolg, insbesondere mit vermehrten Abbrüchen aufgrund unzureichender Wirkung.

Duloxetintherapieabbrüche unter voroperierten Patientinnen und nichtoperierten Frauen unterscheiden sich nicht signifikant (univariate Analyse $p = 0,382$).

Für die 1087 Patientinnen gilt:

Kreuztabelle 13: Voroperierte Duloxetinkombinationspatientinnen

		Duloxkombi			Gesamt
		NUR Duloxetin	Duloxetin+ Anticholinergika	Duloxetin+ Andere	
KEIN Abbruch	Anzahl	45	1	62	108
	% in KEIN Abbruch	41.7%	.9%	57.4%	100.0%
	% innerhalb von Duloxkombi	86.5%	25.0%	71.3%	75.5%
Abbruch	Anzahl	7	3	25	35
	% innerhalb von Abbruch	20.0%	8.6%	71.4%	100.0%
	% innerhalb von Duloxkombi	13.5%	75.0%	28.7%	24.5%
Gesamt	Anzahl	52	4	87	143
	% in bek. Abbruchverhalten	36.4%	2.8%	60.8%	100.0%
	% innerhalb von Duloxkombi	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Chi - Quadrat nach Pearson $p = 0,007$

Kreuztabelle 14: Nicht voroperierte Duloxetinkombinationspatientinnen

		Duloxkombi			Gesamt
		NUR Duloxetin	Duloxetin+ Anticholinergika	Duloxetin+ Andere	
KEIN Abbruch	Anzahl	340	5	400	745
	% in KEIN Abbruch	45.6%	.7%	53.7%	100.0%
	% innerhalb von Duloxkombi	92.6%	26.3%	71.7%	78.9%
Abbruch	Anzahl	27	14	158	199
	% innerhalb von Abbruch	13.6%	7.0%	79.4%	100.0%
	% innerhalb von Duloxkombi	7.4%	73.7%	28.3%	21.1%
Gesamt	Anzahl	367	19	558	944
	% in bek. Abbruchverhalten	38.9%	2.0%	59.1%	100.0%
	% innerhalb von Duloxkombi	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Chi - Quadrat nach Pearson $p < 0,001$

Statistisch hoch signifikante Unterschiede finden wir jedoch bei dem Vergleich der voroperierten Duloxetinmonotherapiepatientinnen, Duloxetin und Anticholinergika einnehmenden Frauen sowie Duloxetin und andere Komedikationen erhaltende Frauen bezüglich der Abbruchhäufigkeit. Dies ist ebenso der Fall in den korrespondierenden Subgruppen der nichtvoroperierten Patientinnen.

Unter den Voroperierten brechen 13,5 % der Duloxetinmonotherapiepatientinnen ab, 75 % der voroperierten Duloxetin und Anticholinergika einnehmenden Frauen und 28,7 % der Voroperierten, die Duloxetin gemeinsam mit nicht - Anticholinergika einnahmen (Chi - Quadrat nach Pearson = 0,007).

Unter den nicht voroperierten Frauen lagen die korrespondierenden Abbruchquoten bei 7,4%, 73,7% und 28,3% (Chi - Quadrat nach Pearson $< 0,001$).

Der Anteil der Duloxetinabbrecherinnen ist sowohl bei den Nichtvoroperierten als auch bei den Voroperierten unter den Frauen am geringsten, die eine Duloxetinmonotherapie erhielten, gefolgt von Frauen mit einer Duloxetinkombination mit Nicht -

Anticholinergikamedikation. Die höchste Abbruchwahrscheinlichkeit in beiden Gruppen wiesen wiederum die Patientinnen auf, die Duloxetin mit Anticholinergika einnahmen.

Damit brechen Patientinnen in der Rezidivsituation (da voroperiert) eine Duloxetintherapie hoch signifikant häufiger ab, wenn diese gemeinsam mit einer anticholinergen Therapie erfolgt als eine Duloxetinmonotherapie oder – kombinationstherapie mit sonstigen Medikamenten ($p= 0,007$).

Auch innerhalb der Patientinnen, die nicht voroperiert waren, brechen solche hoch signifikant häufiger ab, die Duloxetin und Anticholinergika erhalten haben als solche, die eine Duloxetinmono - oder Kombinationstherapie erhielten ($p < 0,001$)

4. Diskussion

Werden Patientinnen ausreichend gut diagnostiziert und im Anschluss Leitlinienkonform therapiert?

Jensen et al. (185) fanden 1994 eine Sensitivität von 0,906 , eine Spezifität von 0,51 und einen positiven prädiktiven Wert von 0,749 sowie einen negativen prädiktiven Wert von 0,77 bei dem Vergleich einer klinischen Belastungsharninkontinenzanamnese mit den urodynamischen Resultaten. Für die OAB fanden diese eine Sensitivität von 0,735, Spezifität von 0,552, positiven prädiktiven Wert von 0,561 und einen negativen prädiktiven Wert von 0,728. Sie schlussfolgerten, dass die Patientenanamnese alleine kein geeignetes Maß für die Diagnose der Harninkontinenzform sowie die anschließende Therapieeinleitung sein sollte. Martin et al. (186) kamen in ihrem Review 2006 zu dem Schluss, dass im allgemeinmedizinischen Setting die Patientinnenanamnese eine Sensitivität von 0,92 und eine Spezifität von 0,56 für die urodynamische Diagnose einer Belastungsharninkontinenz aufweist. Analoge Werte für die Urgeinkontinenz lagen bei 0,61 und 0,87.

Um Patientinnen möglichst (kosten)effizient zu behandeln, ist eine möglichst genaue Diagnose unabdingbar. So können frustrane Behandlungsversuche minimiert und Kosten gesenkt werden.

Berücksichtigt man die Tatsache, dass die Eingruppierung der Patientinnen in die Subgruppen Vorhandensein einer reinen Belastungsharninkontinenz, Mischharninkontinenz und reine Dranginkontinenz nicht anhand von urodynamischen Ergebnissen und Anamnese erfolgte, sondern lediglich eine rein subjektive Einteilung durch den behandelnden Arzt anhand der geschilderten Beschwerden war, so muss davon ausgegangen werden, dass hier ein hohes Fehlerpotential liegt. Dies wird deutlich, wenn man die geschilderten Beschwerden der Patientinnen der jeweiligen Subgruppen betrachtet (Lilly, Advisory board Daten). Auffallend ist, dass laut Tabelle 235 insgesamt 9,82 % der Patientinnen (289 von 2942) unter Urinverlust post miktioem litten. Dies könnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass bei diesen Patientinnen eine Zystozele bestanden haben könnte. Auch die sehr ähnlichen Angaben bezüglich des Urinverlustes ohne ersichtlichen Grund könnten damit

korrelieren, da bekanntlich Zystozelen mit einer unvollständigen Harnblasenentleerung einhergehen und Überlaufsituationen bedingen können.

Auffällig ist ferner, dass 18,7 % der Patientinnen in der Subgruppe „reine Belastungsharninkontinenz“ von Urinverlust vor Erreichen der Toilette berichteten. Dementsprechend wäre rein anamnestisch auch eine Zuordnung in die Subgruppe „Mischinkontinente Patientin“ denkbar gewesen.

Überrascht hat mich, dass 46,3 % (19 von 41 laut Firmenangaben) der reinen Urgeinkontinenzpatientinnen angaben, Urin auch beim Niesen oder Husten Urin zu verlieren. Damit hätte rein anamnestisch eine Zuteilung in die Subgruppe „Mischinkontinenzpatientin“ erfolgen können.

Inwiefern korreliert ein niedriger Health State Index Score mit der Wahrscheinlichkeit eines unzureichenden Responses auf Duloxetin?

Die Verwendung des Health State Index Scores ist eine rein subjektive Einschätzung des derzeitigen Gesundheitszustandes durch die Patientin selbst anhand einer visuellen Analogskala.

Patientinnen, die wegen verschiedener Komorbiditäten (medikamentös) behandelt werden müssen, werden den eigenen Gesundheitszustand kritischer einschätzen, als Patientinnen ohne Begleiterkrankungen. Dementsprechend ist bei Patientinnen mit einem niedrigen Health State Index mit der simultanen Einnahme verschiedener Präparate zu rechnen, so dass sich hier ein Medikamenteninteraktionspotential ergibt und konsekutive mit erhöhten Duloxetintherapieabbruchraten zu rechnen ist. Dies ließ sich auch durch die Ergebnisse der multivariaten Analyse bestätigen. Hierbei haben Frauen, die Duloxetin gemeinsam mit Anticholinergika einnehmen, ein OR für einen Therapieabbruch von 18,72. Auch Patientinnen, die Duloxetin und andere (nicht - anticholinergika) Medikationen erhielten, hatten mit einer OR von 4,32 eine deutlich erhöhte Abbruchwahrscheinlichkeit. Auch das Land der Therapie war in der logistischen Regression statistisch signifikant mit dem Abbruchverhalten assoziiert. Kann das Studienergebnis auch auf die Gesamtheit der Britinnen, Schwedinnen und Deutschen extrapoliert werden, dann mag dies in den tatsächlich verschiedenen Komedikationshäufigkeiten und – profilen bedingt sein, aber gegebenenfalls auch mit einer unterschiedlichen Kostenerstattung in den jeweiligen Ländern zusammenhängen.

Warum lag die Selbstperzeption englischer Patientinnen deutlich unter der der deutschen Patientinnen ? Liegt dies tatsächlich an einer defizitären Gesundheitsfürsorge oder an einer schlichtweg anderen Selbstwahrnehmung? Eine Beantwortung dieser Frage ist an dieser Stelle nicht möglich. Ein möglicher Erklärungsansatz ist jedoch die Tatsache, dass im United Kingdom in vielerlei Aspekten die Patientenversorgung von der in Deutschland gängigen Versorgung divergiert.

Eine Betreuung der urogynäkologischen Patientin findet hier nicht durch die GynäkologIn / UrologIn oder UrogynäkologIn, sondern in erster Linie durch Allgemeinmediziner statt, die weder die materielle Ausstattung (gynäkologischer Untersuchungsstuhl, Spekula, gynäkologischer Ultraschall, urodynamischer Messplatz) als auch die differenzierten Möglichkeiten der medikamentösen Therapie besitzen. Dieses eingeschränkte Diagnose - und Behandlungsrepertoire könnte die mit dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen (zum Beispiel deutlich ausgeprägtere Mundtrockenheit und kognitive Beeinträchtigung unter Oxybutinin im Vergleich zu den m3 - selektiveren Anticholinergika) einhergehende schlechtere Einschätzung des Gesundheitszustandes erklären.

Manning et al. (139) konnten in einer großen Anwendungsbeobachtungsstudie in Deutschland (DUROSA) zeigen, dass Gynäkologen eine niedrigere Duloxetindosierung bei Behandlungsinitiierung wählen als Urologen oder Allgemeinmediziner. Sofern dies auch die Behandlungsrealität in anderen Ländern widerspiegelt, würde dies ebenfalls miterklären, warum Patientinnen in Deutschland weniger häufig nebenwirkungsbedingt die Behandlung abbrechen, als dies in anderen europäischen Ländern der Fall ist.

Duckett et al. (173) und Castro-Diaz (174) belegten, dass signifikant mehr Therapieabbrüche bei einer Initialdosis von 2 * 40 mg / d verglichen mit 2 * 20 mg / d erfolgen. Manning et al. (139) konnten ferner zeigen, dass 56 % der Patientinnen bei ihrer Initialtherapie von 20 mg / d bleiben, während ca. 40 % hochtitriert werden. Berücksichtigt man ferner, dass in Großbritannien die Patientinnenversorgung durch Allgemeinmediziner erfolgte und unterstellt die Standarddosierung ohne Einschleichen, so würde dies ebenfalls die vermehrten Therapieabbrüche im UK erklären.

60,4 % der 7888 Patientinnen in der DUROSA wiesen Komorbiditäten auf, dies scheint im klinischen Alltag folglich eher der Regelfall als die Ausnahme darzustellen.

Insbesondere dem Hypertonus, dem Diabetes, der Depression und Lungenerkrankungen kommt hier eine besondere Bedeutung zu.

In einer englischen Studie von 1996 erhielten 1,7 % der über 55jährigen Frauen orale Glukokortikoide, in einer neueren Veröffentlichung von 2008 betrug der Anteil der Berliner im Alter von 55-80 Jahren, die eine orale Glukokortikoidtherapie erhielten 1,5 %, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Anteil der kortisontherapierten PatientInnen auch international in etwa konstant geblieben ist (187, 188). Umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass 11,5 % der Irinnen und fast 10 % der Britinnen in der SUI eine Kortisontherapie erhalten. Warum dies der Fall ist, ist unklar. Auch im Vergleich mit der DUROSA, in der ca. 5 % der Patientinnen unter Lungenerkrankungen litten, erscheint der Anteil der Patientinnen unter Kortisontherapie im angelsächsischen Raum in der SUI überrepräsentiert (139).

Der Anteil depressiver Frauen von 13 % ist innerhalb der SUI etwas höher als in der DUROSA (9 %), der Anteil der Hypertoniker und Diabetikerinnen lässt sich aufgrund der Datenerfassung / - übermittlung nicht direkt vergleichen.

Ferner hat die SUI - Studie zu einem Zeitraum stattgefunden, in dem der Zugang zur medizinischen Versorgung deutlich eingeschränkter war, als dies aktuell in GB der Fall ist. Wartezeiten von bis zu 12 Monaten für eine „einfache“ Arztkonsultation waren für Patientinnen nicht ungewöhnlich, was vermutlich ebenfalls Einfluss auf das Selbsterleben des Gesundheitszustandes und die Gesundheitsversorgung gehabt haben dürfte.

Wie qualitativ hochwertig ist die SUI? An der Rekrutierung der Patientinnen waren Deutschland, Schweden, Großbritannien, Irland und Mexiko beschäftigt, in den Daten der Firma wird Mexiko jedoch nicht mehr dezidiert aufgeführt. Ferner fehlen zwischenzeitlich Angaben aus Schweden, die Anzahl der Teilnehmerinnen divergiert ebenfalls. So konstatiert Lilly dass 75,5 % der 3739 Patientinnen die SUI komplettierten (= 2822), die möglichen Analysen beziehen sich jedoch auf 3061 Patientinnen. Die Einteilung der Patientinnen ist nach rein subjektiven Parametern erfolgt und auch der Schweregrad der Harninkontinenz ist nicht einheitlich erfasst worden.

Problematisch bei der Beantwortung meiner Fragestellung anhand der vorliegenden Studie ist jedoch vielmehr die Tatsache, dass es sich bei der SUI um eine

Beobachtungsstudie handelt. Potentielle Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg mit Duloxetin werden zwar ersichtlich, eine Kausalität kann anhand des Studiendesigns jedoch nicht bewiesen werden. Dementsprechend sollten auch die klinischen Schlussfolgerungen vorsichtig gewertet werden.

4.1. Interpretation der Subgruppenanalysen

Die Therapietreue der Patientinnen, die ausschließlich Duloxetin erhielten konnte denen gegenübergestellt werden, die Duloxetin in Kombination mit Anticholinergika einnahmen oder Duloxetin und Nicht- Anticholinergika-Komedikationen.

Patientinnen, die eine Duloxetinmonotherapie erhielten, nahmen in 73,1% Duloxetin kontinuierlich ein, 20,5 % brachen ein Mal die Therapie ab und 6,5 % nach einem erneuten Therapieversuch mit Duloxetin zum zweiten Mal.

Vergleicht man dies mit den Patientinnen, die im Rahmen einer Mischharninkontinenz Duloxetin gemeinsam mit Anticholinergika einnahmen, so nahmen lediglich 25 % Duloxetin kontinuierlich ein. 4,2 % brachen die Duloxetintherapie ein Mal ab, 70,8 % nach einem erneuten Therapieversuch ein zweites Mal.

Betrachtet man die Patientinnen, die Duloxetin mit Komedikationen einnahmen die explizit nicht-Anticholinergika waren, so findet man wieder eine hohe Therapietreue, denn 68,9 % der Patientinnen nahmen Duloxetin kontinuierlich ein, 3,9 % brachen einmalig die Duloxetin-behandlung ab während 27,3 % nach einem erneuten Therapieversuch die Duloxetinbehandlung beendeten.

Dies spiegelt sich auch in den entsprechendem OR wider: 18,72 für Duloxetin und Anticholinergika (95 % KI; (6,51-53,84) und $p < 0,001$; OR 4,32 für Duloxetin und andere Medikamente (95 % KI; (2,85-6,56) und $p < 0,001$).

Erklärungsmodelle hierfür sind zum einen in einem gemeinsamen Metabolisierungsweg zu sehen. Dies trifft zum Beispiel für viele gängige Medikamente wie Antihypertensiva, Antidepressiva, Thrombozytenaggregationshemmern und Protonenpumpenhemmer zu, die ebenso wie Duloxetin zum Teil über das Cytochrom P450 2D6 verstoffwechselt werden und / oder dieses hemmen. Da dieses Isoenzym schon bei klinisch relevanten Dosen oben genannter Medikamente gesättigt ist, und dementsprechend Duloxetin (oder sein Koadministrant) nicht ausreichend abgebaut werden können, ergo die

Serumkonzentration des Pharmakons steigt, ist in diesem Fall mit dem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen zu rechnen.

Ferner kann auch ein additiver Effekt bezüglich der erlebten Nebenwirkungen für die höhere Diskontinuität verantwortlich sein. Berücksichtigt man hierbei zum Beispiel die Tatsache, dass etwa jede zehnte Duloxetinpatientin an Mundtrockenheit leidet (vermutlich HT3- Rezeptor vermittelt) und das Nebenwirkungsprofil der Anticholinergika, so verwundern erhöhte Abbruchraten bei dieser Medikamentenkonstellation ebensowenig.

Vergleicht man die Wahrscheinlichkeit, eine Duloxetinbehandlung vorzeitig zu beenden in den Subpopulationen der Frauen, die zugleich Glukokortikoide einnahmen, Diuretika erhielten oder auf Antidepressiva eingestellt waren, mit den Abbruchhäufigkeiten der Frauen, die solche Medikamente nicht einnahmen, so muss man feststellen, dass sich diese nicht signifikant unterscheiden (entsprechende p - Werte: $p = 0,127$; $p = 0,179$ und $p = 0,414$) .Hierbei berücksichtigt werden müssen jedoch die geringen Patientinnenzahlen (Glukokortikoidpatientinnen $n = 20$, Behandlungsabbrecherinnen unter Glukokortikoidtherapie $n = 9$; Diuretikapatientinnen $n = 47$, Duloxetinabbrecherinnen unter Diuretikatherapie $n = 9$; Patientinnen mit antidepressiver Medikation $n = 31$, Duloxetinabbrüche unter Antidepressivaeinnahme $n = 11$). Es ist durchaus möglich, dass die getesteten Zusammenhänge aufgrund dieser geringen Zahlen keine Signifikanzen erreichen.

Die theoretischen Überlegungen zwischen Nikotinkonsum und Duloxetinwirkung sind darin begründet, dass Nikotin ein Cytochrom p450 1A2 Induktor ist und die Duloxetinplasmaclearance bei Rauchern auf das 1,5 fache erhöht ist. Dementsprechend ist mit einem schnelleren Duloxetinabbau und damit einhergehend niedrigeren Plasmaspiegeln zu rechnen. Folglich müsste eine Dosiserhöhung notwendig sein, um gleiche Wirkstoffkonzentrationen und damit Wirkungen (im Sinne einer Inkontinenzverbesserung) zu erreichen. Nebenwirkungen sollten bei gleicher Duloxetindosisapplikation seltener und / oder kürzer auftreten, da Duloxetin schneller abgebaut wird als bei Nichtrauchern.

Vergleicht man die Häufigkeit der Therapieabbrüche unter Rauchern (0 %) und Nichtrauchern (8,5 %) innerhalb der ausschließlich Duloxetin einnehmenden

Patientinnen, so kommt man zu dem Ergebnis, dass sich diese tatsächlich signifikant unterscheiden ($p = 0,036$).

Bezüglich der Abbruchhäufigkeiten bei Rauchern und Nichtrauchern in den Gruppen der Duloxetinkombinationsanwenderinnen wurde dagegen keine Signifikanz erreicht ($p = 0,273$) ebensowenig in der Gesamtgruppe aller Duloxetinanwenderinnen (K1, K2 und K3).

Aufgrund der Tatsache, dass unter den rauchenden ausschließlich Duloxetinanwenderinnen keine Duloxetinbehandlungsabbrüche erfolgten, entfällt ein diesbezüglicher Vergleich der Abbruchgründe je nach Nikotinkonsum innerhalb der Behandlungsgruppe K1.

Bezüglich der angegebenen Therapieabbruchgründe innerhalb der Behandlungsgruppen K1 + K2 + K3 konnte ich wider Erwarten keine relevanten statistisch signifikanten Unterscheide finden. Aufgrund unzureichender Wirkungen beendeten 21,3 % der Nichtraucherinnen versus 26,1 % der Raucherinnen die Duloxetinbehandlung vorzeitig. Nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche gab es unter den Nichtraucherinnen in 17 %, unter den Raucherinnen in 4,3 ($p = 0,383$).

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in dem uns unbekanntem Cytochrom P 450 2D6 Metaboliserstatus liegen. So ist es durchaus möglich, dass eine Patientin, die defizitär bezüglich des 2D6 Metabolismus ist und als Nichtraucherin hohe Duloxetinspiegel mit einer hohen Nebenwirkungswahrscheinlichkeit aufweisen würde, durch die nikotinbedingte Enzyminduktion von CYP 1A2 den alternativen Abbauweg vermehrt bestreitet. Somit würden die Duloxetinspiegel weder durch den poor Metaboliserstatus über die Maßen steigen noch durch die CYP 1A2 Induktion unter den gewünschten therapeutischen Spiegel absinken. Folglich würden wir bei dieser Konstellation weder mit vermehrten nebenwirkungsbedingten Therapieabbrüchen rechnen, noch mit solchen, die aufgrund unzureichender Wirkung erfolgen.

Bezüglich der Behandlungstreue / des Therapieerfolges von Duloxetin in Abhängigkeit vom BMI erhielten wir in der univariaten Analyse statistisch signifikante Ergebnisse ($p = 0,024$ bei großzügiger BMI - Einteilung; $p = 0,049$ bei strenger BMI - Einteilung) mit den geringsten Therapieabbrüchen unter Untergewichtigen und erhöhten Abbrüchen mit steigendem BMI (in der großzügigen Einteilung konkordant mit steigendem BMI, bei der strengen BMI - Einteilung diskordant mit den meisten Abbrüchen unter

normalgewichtigen und adipösen Frauen, während übergewichtige Frauen intermediär abbrechen) . In der multivariaten Analyse war der BMI jedoch ohne Signifikanz.

Duloxetintherapieabbrüche unter voroperierten Patientinnen und nichtoperierten Frauen unterscheiden sich nicht signifikant (univariate Analyse $p = 0,382$).

Statistisch hoch signifikante Unterschiede finden wir jedoch bei dem Vergleich der voroperierten Duloxetinmonotherapiepatientinnen, Duloxetin und Anticholinergika einnehmenden Frauen sowie Duloxetin und andere Komedikationen erhaltenden Frauen bezüglich der Abbruchhäufigkeit. Dies ist ebenso der Fall in den korrespondierenden Subgruppen der nichtvoroperierten Patientinnen.

Unter den Voroperierten brechen 13,5 % der Duloxetinmonotherapiepatientinnen ab, 75 % der voroperierten Duloxetin und Anticholinergika einnehmenden Frauen und 28,7 % der Voroperierten, die Duloxetin gemeinsam mit nicht - Anticholinergika einnahmen (Pearson`s Korrelationskoeffizient $p = 0,007$).

Unter den nicht voroperierten Frauen lagen die korrespondierenden Abbruchquoten bei 7,4%, 73,7 % und 28,3 % (Pearson`s Korrelationskoeffizient $p < 0,001$). Die höchste Abbruchwahrscheinlichkeit in beiden Gruppen wiesen damit die Patientinnen auf, die Duloxetin mit Anticholinergika einnahmen.

Das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen Operierten und Nicht - operierten überrascht zunächst, da allgemein angenommen wird, dass durch operative Interventionen eine (temporäre) Denervierung verursacht wird und Erfolgschancen / Heilungschancen in der Rezidivsituation deutlich eingeschränkter sind. Partizipantinnen der SUIT unterschieden sich mit 24,5 % Therapieabbrüchen unter Voroperierten versus 21,1% Nichtoperierte jedoch nicht signifikant.

Ein Erklärungsansatz mag darin bestehen, dass die erhöhten Neurotransmitterkonzentrationen im Nucleus ONUF unter Duloxetineinnahme zu einer besseren N. pudendusstimulation führen kann und eine damit einhergehende vermehrte Stimulation der verbleibenden funktionstüchtigen Nervenfasern gegebenenfalls das durch die Denervation entstandene Defizit auszugleichen vermag. Somit würde eine verbesserte Rhabdosphinkterkontraktion ermöglicht werden und eine Symptomreduktion zu guter Medikamenten - Compliance führen.

Ein weiterer Erklärungsansatz mag darin bestehen, dass es sich bei voroperierten Frauen um die vielleicht verzweifelteren Frauen gehandelt haben mag. Diese befanden sich bereits in der Rezidivsituation und sind sich der geringeren Erfolgsraten von Rezidivoperationen durchaus bewusst. Dementsprechend hegen diese Frauen große Hoffnung, dass mit konservativen Maßnahmen eine Besserung der Beschwerden erreicht werden kann, und werden mehr compliant bezüglich einer (lebenslangen) Dauermedikation sein, als die Patientin, die in einem Operationsangebot nach ausgeschöpfter konservativer Therapie einen einmaligen Eingriff sieht, der ihr eine Heilungschance bietet und damit auf die Unannehmlichkeit einer Dauermedikation - gegebenenfalls trotz eingetretenen Therapieerfolges - verzichtet. Demzufolge ist es durchaus möglich, dass sich durch die unterschiedliche Erwartungshaltung der Patientinnen bezüglich ihrer individuellen Therapieerfolge, trotz unterschiedlichem Therapieansprechen, keine signifikanten Unterschiede in der Abbruchhäufigkeit ergaben.

Viktrup et al. (134) analysierten 2007 Daten von vier randomisierten Studien in denen 1913 Frauen partizipierten um den Einfluss demographischer Charakteristika und Komorbiditäten auf den Therapieerfolg mit Duloxetin zu verifizieren. Eine Abnahme der Inkontinenzepisoden konnte bei Patientinnen mit Hypoestrogenismus festgestellt werden, sowohl bei einem Alter < 50 als auch > 50 Jahren (Altersstratifizierung I). In einer genaueren Klassifizierung ergab sich eine Signifikanz jedoch nur im Alter < 65 Jahren (Altersstratifizierung II) unabhängig von Adipositas (Stratifizierung lediglich in $BMI < 28$ und $BMI > 28$). Sie fanden Therapieerfolge auch in der Gruppe der Frauen mit mehr als 14 Harninkontinenzepisoden / Woche ebenso wie van Kerrebroeck(138).

Sie interpretierten den reduzierten Therapieerfolg von Duloxetin bei Älteren dahingehend, dass die Erkrankung mit altersbedingten Veränderungen im Urogenitaltrakt wie zB. der Abnahme von Nerven - und Muskelfasern in der Urethra bedingt ist und diese daher weniger auf eine Therapie ansprechen, die urethrabasiert ist.

Kritisch anzumerken ist hierbei jedoch zum einen die lückenhafte Altersstratifizierung (in Altersstratifizierung II sind Frauen zwischen 45 und 50 Jahren nicht erfasst) und zum

anderen die divergierende Anzahl der stratifizierten Frauen (in der lückenhaften Stratifizierung liegt die Anzahl der Frauen um 240 höher).

Ihre Daten zeigten keine signifikante Verbesserung bezüglich der Inkontinenzepisoden in der Gruppe der > 65 Jährigen ($p = 0,52$), bei Patientinnen mit chronischen Lungenerkrankungen ($p = 0,326$), Diabetes ($p = 0,107$) oder Depression ($p = 0,419$).

Können diese Daten verallgemeinert werden oder wären dies falsche Schlussfolgerungen? Zu Bedenken gilt, dass in ihrem Kollektiv (134) trotz großer Probandinnenzahl lediglich 13 (beziehungsweise 15) Patientinnen mit einer Depression Duloxetin erhielten, 14 Patientinnen mit Diabetes, 74 (beziehungsweise 85) mit chronischen Lungenerkrankungen und 101 (beziehungsweise 111) Patientinnen im Alter > 65 partizipierten. Ebenfalls anzumerken sind hierbei die leicht divergenten Zahlen innerhalb der Tabellen bezüglich Depression, chronischen Lungenerkrankungen und Alter.

Den fehlenden Therapieerfolg bei Patientinnen mit COPD sahen sie darin begründet, dass zum einen hochfrequenter rigoroser Husten jegliche Therapieerfolge überschatten könnte, zum anderen einige dieser Patientinnen Raucherinnen gewesen sein könnten, die dank CYP 1A2 – Induktion niedrigere Duloxetinkonzentrationen aufgewiesen haben könnten (134). Allerdings wurde bei den Partizipierenden ihrer Studie der Nikotinstatus nicht erfasst.

Innerhalb der SUI unterscheidet sich Nichtraucher und Raucher im Abbruchverhalten (21,4 % versus 16,3 % $p = 0,18$) nicht signifikant von einander. Beschränkt man die Gruppe der Patientinnen auf die 419 Patientinnen die nur Duloxetin (ohne weitere Medikation) einnahmen, dann unterscheidet sich das Abbruchverhalten zwischen Nichtrauchern (8,5 %) und Rauchern (0 %) jedoch signifikant ($p = 0,036$). Dieses überraschende Ergebnis in der SUI bietet damit kein Erklärungsmodell für den fehlenden Therapieerfolg unter (fraglich rauchenden) COPDlern.

In der univariablen Analyse der SUI-Daten ergab sich mit einem p -Wert von 0,055 ein gerade nicht mehr signifikanter Wert bezüglich Duloxetinwirkung nach Altersgruppenstratifizierung (in < 45 jährige Frauen, 45 - 65 jährige Frauen und > 65 jährige Patientinnen), wobei bei den innerhalb der SUI behandelten Frauen ein reziproker Trend zwischen Alter und Abbruchverhalten zu sehen war (< 45 Jährige brachen mit 24,8 % häufiger ab als > 45 Jährige die < als 65 Jahre waren

(Abbruchquote von 23,3 %), die wenigsten Abbrüche gab es mit 17,4 % in der Gruppe der > 65 Jährigen). Dies entspricht auch den Ergebnissen der multivariaten Analyse, wonach die Altersgruppe der über 65 jährigen Frauen mit einem OR von 0,63 und einem $p = 0,016$ eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit aufwies, die Duloxetinbehandlung abzubrechen als die < 45 jährigen Patientinnen (OR 0,96 bei $p = 0,881$) und Patientinnen zwischen 45 und 65 Jahren (OR= 1, $p = 0,05$ – Ergebnisse außer für > 65 Jährige nicht statistisch signifikant).

Dementsprechend spiegelt sich die von Viktrup (134) aufgezeigte altersabhängige Wirksamkeit nicht im Patientinnenkollektiv der SUIT - Teilnehmerinnen wider.

Cardozo et al. (141) publizierten 2010 in ihrer doppelblinden, placebo - kontrollierten Studie Kurz- und Langzeiteffektivität und Sicherheit von Duloxetin bei Frauen mit überwiegender Belastungsharninkontinenz und unterstrichen, dass sich weder die absolute Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Wirkungen noch die Therapieabbrüche von Frauen mit begleitender Antidepressivatherapie unter Duloxetin von denen unterschieden, die Antidepressiva und Placebo erhielten. Diese Ergebnisse lassen sich in der SUIT bestätigen, die Therapieabbrüche von Patientinnen unter simultaner Antidepressivatherapie unterschieden sich nicht von solchen ohne entsprechende Komedikation ($p = 0,414$). Beachtet werden muss jedoch die geringe Patientinnenanzahl in diesem Subkollektiv ($n = 31$, davon 11 Duloxetinabbrecherinnen), durch die ein möglicherweise vorhandener Effekt evtl. nicht signifikant wurde.

Aus den hier analysierten Daten geht jedoch hervor, dass eine Koadministration verschiedener Pharmaka mit Duloxetin zu einer erhöhten Abbruchwahrscheinlichkeit führt.

Mit einer OR von 4,32 in der SUIT brechen Frauen, die Duloxetin gemeinsam mit Nicht - Anticholinergika - Medikationen eingenommen haben, häufiger die Duloxetinbehandlung ab als Patientinnen unter Duloxetinmonotherapie ($p < 0,001$).

Bent et al. fanden (177) ferner in 55,1% der Frauen, die zugleich Antidepressiva einnahmen behandlungsassoziierte Nebenwirkungen, die damit seltener auftraten als in der Gesamtgruppe aller mit Duloxetin behandelten Patientinnen (hier 61,3 %) - allerdings war hier die Subgruppe der antidepressiven Frauen ebenfalls inkludiert.

Bent et al. (177) konnten zudem die Wirksamkeit von Duloxetin bei Patientinnen mit Mischharninkontinenz belegen. Auch innerhalb der SUIT erhielten Patientinnen mit diesem Subtyp Duloxetin, die (in der univariaten Analyse) dargelegten niedrigeren Therapieabbrüche innerhalb dieser Patientinnenpopulation verglichen mit reinen belastungsharninkontinenten Frauen legt eine Wirkung nahe. Ein Erklärungsansatz hierfür besteht in einer Reizschwellenänderung und Tonusminderung im Musculus detrusor vesicae durch Duloxetin sowie die Tonuserhöhung im M.sphincter urethra. Lässt sich dies auch in anderen Studien darlegen, könnte das Indikationsspektrum von Duloxetin bei ausreichend großem Effekt auch auf die Mischharn- und ggf. auch Urgeinkontinenz ausgeweitet werden. Diese Überlegung ist insbesondere vor dem Hintergrund der SUIT zu werten, in der gezeigt werden konnte, dass von einer kombinierten Einnahme von Duloxetin und Anticholinergika abgeraten werden sollte, da dies mit einer OR von 18,72 für einen Therapieabbruch einhergeht.

Ein direkter Kostenvergleich zwischen Duloxetin und den Anticholinergika verbietet sich eigentlich aufgrund der unterschiedlichen Indikationen. Betrachtet man jedoch die Gruppe der Patientinnen mit Mischharninkontinenz, bei der beide Substanzklassen eingesetzt werden können und abhängig von den überwiegenden Beschwerden eingesetzt werden, so fallen zunächst die höheren Behandlungskosten von monatlich 75,60 € für Duloxetin im Vergleich zu 8,63 - 52,60 € der Anticholinergika auf (189).

Betrachtet man jedoch die Tatsache, dass mischharninkontinente Patientinnen durch Duloxetin sowohl bezüglich der Belastungsharninkontinenzsymptomatik als auch der Drangsymptomatik (durch eine Verlängerung der Miktionsintervalle) profitieren, scheint die Kostendifferenz und ein Therapieversuch bei Patientinnen mit Mischharninkontinenz durchaus gerechtfertigt.

4.2. Metaboliserstatusbestimmung vor Therapieeinleitung nötig?

Bisher unklar ist, ob es sinnvoll ist, den CYP 450 2D6 - Status vor Erstverordnung von Yentreve zu bestimmen, um diejenigen Frauen zu extrahieren, die aufgrund ihrer genetischen Disposition von dieser Therapie nicht profitieren können.

Bereits 2003 wiesen Skinner et al. darauf hin, dass Duloxetin sowohl Inhibitor als auch ein Substrat des Isoenzym 2D6 sei und eine Komedikation mit anderen CYP 2D6 Substraten unter Vorsicht erfolgen sollte (150).

Duloxetin wird von einigen Medizinern als „Lifestylemedikament“ angesehen, das lediglich zur Verbesserung der Lebensqualität dient. Ernsthaftige Überlegungen zur Metaboliserbestimmung vor einer Therapieinitiierung sind in diesem Kontext bisher nicht geführt worden.

4.3. Passagere Komedikation mit z.B. MCP zur Verringerung nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche?

Macht es Sinn, während der Behandlungsinitiierung eine Bedarfsmedikation mit MCP zu offerieren? Nach meinem Kenntnisstand existieren keine Studien, in denen Patientinnen parallel MCP zur Behandlungsinitiierung erhalten haben, um damit das passagere Auftreten von Nausea zu kupieren. Vor dem Hintergrund, dass die meisten Therapieabbrüche zu Behandlungsbeginn (meist aufgrund von Übelkeit) erfolgen wäre es mit Hilfe dieses allgemein gut verträglichen Medikamentes theoretisch möglich, einen Therapiezeitpunkt erreichen zu können, zu dem ein Ansprechen auf die Duloxetintherapie beurteilbar ist - und damit vermutlich mehr Frauen mit Motivation zur kontinuierlichen Einnahme von Yentreve zu erhalten.

Wären der Metaboliserstatus einer Patientin bekannt und ferner positive und negative Prädiktoren für ein Ansprechen auf eine Duloxetintherapie so könnte eine sehr differenzierte Beratung der Patientinnen erfolgen.

4.4. Präzise Evaluation von Komorbiditäten und Komedikationen vor Therapiebeginn mit Yentreve

Die im Rahmen dieser Dissertation mittels logistischer Regression eruierten signifikanten Einflussfaktoren auf die Therapiekohärenz sind die simultane Applikation von Anticholinergika (OR = 18,72 $p < 0,001$), simultane Einnahme von Nicht – Anticholinergika - Medikamenten (OR = 4,32 $p < 0,001$) sowie eine Behandlung in Großbritannien (OR = 1,96 $p < 0,05$), Mexiko (OR = 3,64 $p < 0,001$) und Schweden (OR= 1,90 $p < 0,05$). Bezüglich einiger weniger Medikamentengruppen war es möglich, den Einfluss auf die Therapieadhärenz von Duloxetin zu testen. Dies war für die Patientinnen möglich, die lediglich Duloxetin und ein Diuretikum einnahmen, für solche, die Duloxetin und ein Glukokortikoid erhielten sowie für solche Frauen, die Duloxetin und Antidepressiva einnahmen.

Eine simultane Diuretika -, oder Glukokortikoid - oder Antidepressivaeinnahme war in der SUI nicht mit vermehrten Therapieabbrüchen assoziiert ($p = 0,179$; $p = 0,127$; $p = 0,414$).

Auch wenn in den Fachinformationen von Duloxetin nicht von einem simultanen Einsatz von Yentreve und Anticholinergika abgeraten wird, so sollte dies vor dem Hintergrund der sehr hohen Abbruchwahrscheinlichkeit unterbleiben. Auch der Aspekt der Multimedikation sollte erörtert werden. Selbstverständlich ist hierbei nicht nur von Bedeutung, dass (ältere) Patientinnen mit der Einnahme einer Vielzahl unterschiedlicher Medikamente zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten überfordert sein können, dementsprechend non - compliant sind und somit von einer Duloxetin - behandlung nicht profitieren können. Ferner spielen hier auch die Vielzahl an Pharmakainteraktionsmöglichkeiten eine Rolle, je mehr Medikamente eingenommen werden, desto höher die Chance auf Wechselwirkungen / Nebenwirkungen.

4.4.1. Tamoxifen und Duloxetin

In einer Situation, die nicht nur zur Verbesserung der Lebensqualität der ratsuchenden Patientin dient, sondern eventuell lebensverlängernd wirken kann, sind Metaboliserstatusbestimmungen erwogen worden. Entsprechende Überlegungen wurden bereits von Onkologen in St. Gallen geübt, eine allgemeine Empfehlung für

das Testen des CYP 2D6 Status vor der Initiierung einer endokrinen Therapie mit Tamoxifen ist bisher jedoch ausgeblieben, da die pharmakogenetische Bestimmung des Tamoxifenmetabolismus (CYP 2D6) nach mehrheitlichem Votum der Onkologen zur Routineanwendung noch nicht bereit sei (190).

Tamoxifen ist ein klassisches Pro - Drug, welches durch die hepatische Metabolisierung in den wirksamen Metaboliten Endoxifen umgewandelt wird. Dies erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom P450 2D6 und ist in der resultierenden Höhe maßgeblich von der Aktivität des vorhandenen CYP P450 2D6 abhängig. In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit poor metaboliser Status wegen der herabgesetzten Enzymaktivität ein schlechteres Ansprechen auf die Tamoxifentherapie zeigen (191, 192). Gjerde et al. (157) konnten zeigen, dass die Serumkonzentrationen von Tamoxifen vom CYP 2D6 Metaboliserstatus abhängen, mit den niedrigsten Konzentrationen an Endoxifen unter schlechten Metabolisern und den höchsten unter extensiven Metabolisern. Die Endoxifenlevel der ultraschnellen Metaboliser lagen erwartungsgemäß niedriger als die der extensiven Metaboliser und deutlich höher als die der Patientinnen mit fehlender CYP 2D6 –Aktivität. Sie empfahlen ein therapeutisches Drug - monitoring in klinischen Studien zur Evaluation von u.a. CYP 2D6 auf den Therapieerfolg von Tamoxifen.

Goetz et al. (191) legten einen Zusammenhang zwischen CYP2D6-Status und Tamoxifenbenefit nahe. Sie fanden in ihrer 256 Frauen inkludierenden Studie eine Assoziation zwischen 2D6 - poor Metaboliser Status und reduziertem krankheitsfreiem Überleben / rezidivfreiem Überleben. Diese Beobachtung konnte durch Schroth et al. (192) bestätigt werden, die an 206 Tamoxifenpatientinnen zeigen konnten, dass eine eingeschränkte CYP 2D6 Funktion (und zwar poor als auch intermediär) mit signifikant mehr Rezidiven, kürzerer rezidivfreier Zeit als auch rezidivfreiem Überleben einhergeht. Wegman et al. (193) kamen in ihrem Patientinnenkollektiv an 238 phenotypisierten hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen zu gegenteiligen Ergebnissen.

Bedenkt man zusätzlich die schnelle Sättigung des Enzyms, so kann davon ausgegangen werden, dass es bei dem kombinierten Einsatz von Tamoxifen und Duloxetin im Sinne einer kompetitiven Hemmung zu verminderten Endoxifenkonzentrationen (auch bei normalem Metaboliserstatus) kommt. Daher sollten

Duloxetin und andere Pharmaka, deren Metabolisierung via Cytochrom- P 450-Oxidasen realisiert wird, keineswegs unkritisch erfolgen.

In wiefern eine Metaboliserstatusbestimmung tatsächlich praxisuntauglich ist, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden. Sicher ist lediglich, dass sowohl eine zuverlässige genetische Bestimmung möglich ist – wenn auch teuer - und bereits in vielen Laboren deutschlandweit angeboten wird. Aber auch die phänotypische Bestimmung mittels Dextromethorphanstest ist in vielen Laboratorien möglich und deutlich preiswerter, wenn auch etwas umständlicher für den Patienten / Patientin.

Betrachtet man den Praxisalltag näher, so stellt man fest, dass diese Überlegungen durchaus klinische Relevanz haben. So treten vermehrt Patientinnen, die eine antihormonelle Therapie erhalten, mit Beschwerden einer Belastungs - oder Mischharninkontinenz an die GynäkologIn / UrologIn heran. Sicherlich würde niemand zögern auch dieser Patientin primär Beckenbodentraining zu verschreiben. Wie sieht es jedoch mit dem Einsatz von Duloxetin aus? Dieser würde sicherlich bei einer nicht-onkologischen Patientin erwogen werden, auch bei einer hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientin, die Tamoxifen erhält? Sollte Duloxetin in dieser Situation erlaubt bleiben oder kontraindiziert sein?

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM warnte am 03.11.2010 vor dem gleichzeitigen Einsatz von Tamoxifen mit starken CYP 2D6 Hemmern (194). Sowohl die mögliche Interaktion mit starken CYP 2D6 - Inhibitoren, als auch die Informationen zu den Genvarianten des Enzyms CYP2D6 sollen entsprechend den Empfehlungen des BfArMs in den Fachinformationen und Gebrauchsinformationen von Tamoxifen wiedergegeben werden. Auch die Empfehlungen bezüglich Metaboliserstatusbestimmung vor Initiierung einer Tamoxifentherapie decken sich mit der in St. Gallen ausgesprochenen Konsensusempfehlung, auch wenn sich die angegebenen Gründe unterscheiden. Nach Einschätzung des BfArM liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten vor, die einen klaren klinischen Nutzen einer Testung von CYP2D6 zeigen, um die Wirksamkeit und den Erfolg einer Tamoxifentherapie vorherzusagen. Damit bestehe keine Evidenz für eine Empfehlung einer Genotypisierung vor Beginn einer Therapie mit Tamoxifen(194).

Desmarais et al. (195) fassten in ihrem Review Wechselwirkungen zwischen Tamoxifen und Antidepressiva zusammen. Den größten Einfluss auf die Metabolisierung von Tamoxifen hatten demnach Paroxetin, Fluoxetin und Bupropion. Von einer Komedikation dieser Antidepressiva mit Tamoxifen raten die Autoren daher ab. Die geringste Wechselwirkung / keinen Effekt wies dagegen Venlafaxin auf und wird daher als sicherste Medikation empfohlen. Bezüglich Mirtazapin lagen weniger Studien vor, die jedoch ebenfalls nur minimale Effekte auf die Tamoxifenmetabolisierung ergaben. Alle verbliebenden Antidepressiva – darunter auch Duloxetin - wurden als milde bis moderate Inhibitoren eingestuft.

Bezüglich des Einsatzes diverser Antidepressiva existieren bereits Empfehlungen zur Dosisanpassung je nach CYP 2D6 – Metaboliserstatus (152). Mir sind keine Studien bekannt, in denen ein diesbezüglicher Ansatz für den Duloxetineinsatz geprüft wurde.

Zunächst müssten jedoch Studien evaluieren, ob Patientinnen je nach Metaboliserstatus ein unterschiedliches Ansprechen auf die Yentrevebehandlung zeigen. Im Anschluss daran könnte man eruieren, welche Dosis in Abhängigkeit des Metaboliserstatus notwendig ist um therapeutische Wirkspiegel und ein klinisches Ansprechen zu erzielen.

Stellt sich im Praxisalltag die Frage nach dem Duloxetineinsatz bei einer mit Tamoxifen behandelten Frau, so sollte meines Erachtens nach die Option der Metaboliserstatusbestimmung erörtert und theoretische Interaktionen dargelegt werden. Die per se schon beeinträchtigte Prognose der poor metaboliser unter den hormonrezeptorpositiven Mammakarzinompatientinnen sollte nach meiner Meinung nicht noch durch die gleichzeitige Applikation von nicht lebensnotwendigen Medikamenten weiter beeinträchtigt werden. Ebenso erscheint mir sinnvoll, auch bei normaler Enzymausstattung von einer Komedikation von Tamoxifen und Duloxetin ab zu sehen, bis zukünftige Studien gegebenenfalls doch wider Erwarten die Unbedenklichkeit dieser Kombination belegen.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation wurden prädiktive Parameter für den Therapieerfolg von Duloxetin, einem SSRI zur Behandlung der mittelschweren und schweren Belastungsharninkontinenz, anhand der im Rahmen der Stress Urinary Incontinence Treatment Study SUIT erhobenen Daten eruiert. Die SUIT ist eine 12 monatige, prospektive nicht interventionelle Studie zur Evaluation der Resultate und direkten Kosten in der Therapie der Belastungsharninkontinenz. Bei meiner Promotion handelt es sich um eine Sekundäranalyse dieser Daten unter dem Gesichtspunkt prädiktive Parameter für den Therapieerfolg mit Duloxetin bei der Behandlung der belastungsharninkontinenten Frau zu evaluieren. Dies soll die ressourcenorientierte Behandlungsinitiierung mit Duloxetin ermöglichen und hohe Abbruchraten im klinischen Alltag vermeiden helfen.

Untersucht wurden hierbei die Therapiekohärenz von Duloxetinpatientinnen bei bestehenden Komedikationen, in Abhängigkeit des Rauchverhaltens, des Operationsstatus und des BMIs. Ein besonderer Schwerpunkt lag auch auf möglichen CYP 450 bedingten Arzneimittelinteraktionen.

Das komplexe Zusammenspiel diverser Einflussfaktoren in der Ätiologie der Belastungsharninkontinenz spiegelt sich auch in den hier aufgeführten Ergebnissen wider.

In der univariaten Analyse unterschieden sich die prozentualen Therapieabbrüche innerhalb der an der SUIT partizipierenden Länder statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Mögliche Erklärungsansätze sind eher regionale Unterschiede bei Verschreibungsgewohnheiten (Initialdosierung, Dosisescalation, Aufklären über (passagere) Nebenwirkungen) oder aber individuelle Patientinnenunterschiede (Komedikationen, Genpolymorphismen u.a.), die für die unterschiedliche Therapietoleranz verantwortlich sind.

Zu Hypothese 1: Die Häufigkeiten bestehender Komedikationen (Diuretika, Antidepressiva, Glukokortikoide) und Komorbiditäten innerhalb der an der SUIT partizipierenden Länder unterscheiden sich deutlich und es konnte gezeigt werden, dass ein zeitgleiches Konsumieren von Duloxetin und anderer Medikamente mit einer erhöhten Probabilität einhergeht, die Duloxetintherapie frühzeitig zu beenden ($p < 0,001$,

multivariable Analyse). Eine Erklärungsmöglichkeit besteht im gemeinsamen Metabolisierungsweg vieler Pharmaka via Cytochrom P450 Isoenzymen und damit einhergehendem Interaktionspotential bei Koadministration von Duloxetin und anderen Medikamenten.

Beim Überprüfen der Abbruchhäufigkeiten einzelner Substrate (Diuretikum, Glukokortikoide, Antidepressiva) in Kombination mit Duloxetin ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich Duloxetinabbruchhäufigkeit ($p = 0,179$, $p = 0,127$ und $p = 0,414$). Lediglich eine simultane Einnahme von Duloxetin und Anticholinergika war mit einer deutlichen Risikoerhöhung für einen Duloxetinabbruch verbunden ($p < 0,001$, multivariable Analyse).

Zu Hypothese 2: Nikotin bewirkt bekanntlich eine Enzyminduktion von CYP 1A2 wodurch eine schnellere Metabolisierung von Duloxetin erfolgt. Rauchen war in der univariaten Analyse mit weniger Therapieabbrüchen assoziiert ($p = 0,019$).

Zu Hypothese 3: Aufgrund unterschiedlicher Verteilungsvolumina erwartete ich ein divergentes Ansprechen auf Duloxetin in Abhängigkeit vom BMI mit höheren Duloxetinkonzentrationen bei Untergewichtigen. In der univariaten Analyse war der BMI mit dem Abbruchverhalten assoziiert, mit den wenigsten Therapieabbrüchen bei Untergewichtigen ($p < 0,05$).

Die wenigsten Abbrüche gab es bei Patientinnen deren BMI < 19 lag, adipöse Frauen mit einem Body Mass Index von > 30 und Normalgewichtige mit einem BMI von $19 - 24$ brachen am häufigsten ab ($p = 0,049$). Auch bei einer weniger strengen Einteilung der Subgruppen ergaben sich signifikante Unterschiede ($p = 0,024$). Hiernach brachen Frauen mit einem BMI < 20 deutlich seltener ab, als Frauen mit einem BMI von $20 - 30$, die meisten Abbrüche haben hiernach ebenfalls Adipöse mit einem BMI > 30 .

Zu Hypothese 4: Die mit Operationen assoziierten Denervierungen führten in der Gruppe der voroperierten Patientinnen wider Erwarten nicht zu einer schlechteren Duloxetincompliance, das Abbruchverhalten war nicht mit dem Operationsstatus assoziiert ($p = 0,382$).

Sind Alter, Parität, Anzahl der Harninkontinenzepisoden, Schwere der Erkrankung und andere Faktoren prädiktive Parameter für das Ansprechen auf eine Therapie mit Duloxetin bei belastungsharninkontinenten Frauen und bieten damit Chancen den (frustranten) Behandlungsalltag zu modifizieren?

Alter war in der SUIT in der univariablen Analyse knapp nicht mit dem Duloxetinabbruchverhalten assoziiert ($p = 0,055$). In der multivariablen Analyse ergab sich jedoch für die Altersgruppe der > 65 Jährigen eine reduzierte Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Behandlungsendes ($p = 0,016$).

Parität hatte einen nicht signifikanten Stellenwert ($p = 0,071$, univariable Analyse), ebensowenig von Bedeutung waren der Zeitpunkt der Behandlungsinitiierung ($p = 0,595$) und die betreuenden Facharztgruppen ($p = 0,570$).

Konkordant mit der Harninkontinenzschwere stieg die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsabbruches zu den Behandlungszeitpunkten 3 und 4 in der univariablen Analyse. Widersprüchlich dazu scheinen jedoch die Therapieabbrüche stratifiziert nach < 7 Episoden / Woche, $7 - 13$ Episoden / Woche und > 13 Episoden zum Ausgangszeitpunkt zu sein ($p = 0,001$). Die meisten Therapieabbrüche fanden sich hiernach bei den Patientinnen, deren Episodenanzahl nicht festgehalten worden war, gefolgt von Patientinnen mit < 7 Inkontinenzepisoden / Woche, > 13 / Woche und die höchste Therapietreue hatten Patientinnen mit $7 - 13$ Episoden / Woche.

In der multivariablen Regressionsanalyse zeigte sich, dass Patientinnen, die 7 bis 13 Harninkontinenzepisoden / Woche erleben, eine geringere Wahrscheinlichkeit haben die Duloxetintherapie vorzeitig zu beenden ($p < 0,001$). Ein erhöhtes Risiko haben solche Patientinnen, die an moderater UI oder schwerer UI leiden ($p < 0,001$).

Die Tatsache dass weder die Rauchgewohnheiten einer Patientin noch der BMI oder der Operationsstatus in der logistischen Regressionsanalyse von Bedeutung waren, spiegelt die multifaktorielle Genese der Harninkontinenz wider. Zwar sind wir in der Lage, mögliche Einflussfaktoren hervor zu heben, die Auswirkungen im Zusammenspiel dieser sind jedoch unvorhersehbar.

Zusammenfassend ergab die logistische Regressionsanalyse Signifikanzen für die Länder, in denen eine Duloxetinbehandlung stattfindet, eine Duloxetinmono - oder Kombinationstherapie, die Anzahl der Harninkontinenzepisoden (OR = 0,42 bei $7 - 13$ Episoden / Woche; $p = 0,001$) und den Schweregrad der HIK (Patientinnen mit moderater HIK haben ein OR für ein vorzeitiges Behandlungsende von 3,16 , $p < 0,001$; mit schwerer HI OR = 5,39 , $p < 0,001$). Patientinnen, die eine Duloxetinmonotherapie erhalten, brechen am seltensten die Behandlung ab. Eine

gleichzeitige Administration mit Anticholinergika war mit einer OR von 18,72 für einen Therapieabbruch sehr hoch ($p < 0,001$). Mit einer erhöhten Abbruchrate ist auch bei gleichzeitiger Duloxetineinnahme und nicht – Anticholinergika - Komedikation zu rechnen, diese liegt jedoch mit einer OR von 4,32 deutlich niedriger ($p < 0,001$).

Die deutlich höhere Bereitschaft von Frauen, eine (durchaus effiziente) Behandlung der Harninkontinenz zu beenden, wenn zeitgleich andere Medikamente eingenommen werden, beruht sehr wahrscheinlich auf CYP 450 - bedingten Arzneimittelinteraktionen. Vor diesem Hintergrund sollten Komedikationen kritisch bedacht werden.

Fazit: als prädiktive Parameter für das Therapieansprechen innerhalb der SUIT konnten eine Duloxetin - Monotherapie, Alter > 65 Jahre, eine Behandlung innerhalb Deutschlands und das Vorhandensein von 7 - 13 Belastungsharninkontinenzepisoden / Woche eruiert werden.

6. Tabellen zur Statistik

Tabelle 3: Deskriptive Statistik

Parameter/Ausprägung	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	IQR
Land					
Deutschland	817	75.16			
Großbritannien	88	8.10			
Irland	13	1.20			
Mexiko	67	6.16			
Schweden	102	9.38			
Anzahl SUI-Episoden/letzte 7 Tage zu					
Obs. 1	1079		14.68	10	(5-20)
Obs. 2	1073		7.67	5	(2-10)
Obs. 3	1050		6.26	3	(1-7)
Obs. 4	1071		4.96	2	(0-7)
Anzahl UUI-Episoden/letzte 7 Tage zu					
Obs. 1	1073		4.73	2	(0-7)
Obs. 2	1062		2.44	0	(0-3)
Obs. 3	1043		2.04	0	(0-2)
Obs. 4	1071		1.71	0	(0-2)
Altersgruppe					
>=18 und <45	145	13.34			
>=45 und <65	574	52.81			
>=65	368	33.85			
Sozioökonomischer Status					
Nicht festgehalten	69				
Im Arbeitsverhältnis	399	39.19			
Andere	619	60.81			
Body Mass Index (kg/m ²)	1010		27.69	27.0	(24.3-30.1)
Parität	1017		2.13	2	(1-3)

Parameter/Ausprägung	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	IQR
Parität (Anzahl./%)					
Nicht festgehalten	70				
0	57	5.60			
1	216	21.24			
2	445	43.76			
3	205	20.16			
4	58	5.70			
5	16	1.57			
6	13	1.28			
7	6	0.59			
9	1	0.10			
Gesamtzahl HIK-Episoden	1000		19.78	15	(7-27)
Zeit Symptombeginn bis Arztkonsultation	1020		3.54	4	(2-5)
Erstkonsultation					
Nein	674	62.01			
Ja	413	37.99			
HIK -typ zu Obs. 1					
Nicht festgehalten	33				
Reine SUI	391	37.10			
Reine UUI	12	1.14			
Misch SUI/UUI	651	61.76			
SUI-Schweregrad zu Obs. 1					
Leicht	190	17.48			
Mittel	736	67.71			
Unbekannt	11	1.01			
Schwer	150	13.80			
Anzahl HIK-Episoden/ letzte 7 Tagen zu Obs.1					
Nicht festgehalten	33				
>0 bis <7	242	22.96			
7 bis 13	254	24.10			
>13	558	52.94			

Parameter/Ausprägung	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	IQR
Fachrichtung					
Gynäkologie	668	61.45			
Andere/ Geriatrie	6	0.55			
Allgemeinmedizin	187	17.20			
Urologie	128	11.78			
Unbekannt	98	9.02			
Vor Obs. 1 stattgefundenene SUI-Operation?					
ja	143	13.16			
nein	944	86.84			
Gültige Patientinnen zu Obs.1					
ja	1087	100.00			
Gültige Patientinnen zu Obs. 2					
nein	2	0.18			
ja	1085	99.82			
Gültige Patientinnen zu Obs. 3					
nein	28	2.58			
ja	1059	97.42			
Gültige Patientinnen zu Obs. 4					
nein	8	0.74			
ja	1079	99.26			
Gültige Patientinnen von Obs. 1 bis 4					
ja_ja_ja_ja	1049	96.50			
ja_ja_ja_nein	8	0.74			
ja_ja_nein_ja	28	2.58			
ja_nein_ja_ja	2	0.18			
HIK-Schweregrad zu Obs. 1					
Nicht festgehalten	11				
Leicht	190	17.66			
Mittel	736	68.40			
Schwer	150	13.94			

Parameter/Ausprägung	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	IQR
HIK-Schweregrad zu Obs. 2					
Nicht festgehalten	6				
Leicht	544	50.32			
Mittel	409	37.84			
Keine Beschwerden	64	5.92			
Schwer	64	5.92			
HIK-Schweregrad zu Obs. 3					
Nicht festgehalten	34				
Leicht	599	56.89			
Mittel	283	26.88			
Keine Beschwerden	135	12.82			
Schwer	36	3.42			
HIK-Schweregrad zu Obs.4					
Nicht festgehalten	9				
Leicht	632	58.63			
Mittel	224	20.78			
Keine Beschwerden	188	17.44			
Schwer	34	3.15			
Behandlungskohorte zu Obs. 1					
Duloxetin	46	4.23			
Andere Medikation	58	5.34			
Duloxetin+ konservativ (PFME)	54	4.97			
Konservativ (PFME)	256	23.55			
Andere Kombinationen	105	9.66			
Keine Therapie	538	49.49			
Duloxetin+andere Medikation+ konservativ (PFME)	17	1.56			
Duloxetin+andere Medikation	13	1.20			
Behandlungskohorte zu Obs. 2					
Keine Angabe	2	0.18			
Duloxetin	366	33.67			
Andere Medikation	11	1.01			
Duloxetin+konservative Therapie (PFME)	407	37.44			

Parameter/Ausprägung	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	IQR
Konservative Therapie (PFME)	65	5.98			
Andere Kombinationen	28	2.58			
Keine Behandlung	48	4.42			
Duloxetin+andere Medikation+konservative Therapie (PFME)	129	11.87			
Duloxetin+ andere Medikation	31	2.85			
Behandlungskohorte zu Obs. 3					
Keine Angabe	28	2.58			
Duloxetin	362	33.30			
Andere Medikation	8	0.74			
Duloxetin+ konservative Therapie (PFME)	380	34.96			
Konservative Therapie (PFME)	75	6.90			
Andere Kombinationen	29	2.67			
Keine Therapie	32	2.94			
Duloxetin+ andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)	138	12.70			
Duloxetin+ andere Medikation	35	3.22			
Behandlungskohorte zu Obs. 4					
Keine Angabe	8	0.74			
Duloxetin	385	35.42			
Andere Medikation	29	2.67			
Duloxetin+ konservative Therapie (PFME)	329	30.27			
Konservative Therapie (PFME)	139	12.79			
Andere Kombinationen	51	4.69			
Keine Therapie	7	0.64			
Duloxetin+ andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)	108	9.94			
Duloxetin+andere Medikation	31	2.85			
Behandlungskohorten von Obs. 1 bis 4 (Obs.1_Obs.2_Obs.3_Obs.4, alle Kombinationen mit Häufigkeit >1%)					
Keine Behandlung_ Duloxetin _ Duloxetin _Duloxetin	225	20.70			
Keine Behandlung_ Duloxetin+konserva tive Therapie	104	9.57			

Parameter/Ausprägung	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	IQR
(PFME)_Duloxetin+konservative Therapie					
(PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)					
Konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)	95	8.74			
Andere Kombinationen_Duloxetin+andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)	36	3.31			
Konservative Therapie (PFME)_Duloxetin_Duloxetin_Duloxetin	32	2.94			
Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)	30	2.76			
Duloxetin_Duloxetin_Duloxetin_Duloxetin	29	2.67			
Konservativ_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_konservative Therapie (PFME)	24	2.21			
Keine Behandlung_Keine Behandlung_Duloxetin_Duloxetin	21	1.93			
Andere Medikation_Duloxetin_Duloxetin_Duloxetin	17	1.56			
Konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_konservative Therapie (PFME)_konservative Therapie (PFME)	16	1.47			
Konservative Therapie (PFME)_konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_Duloxetin+konservative Therapie (PFME)					

Parameter/Ausprägung	Anzahl	Prozent	Mittelwert	Median	IQR
Therapie (PFME)_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)	15	1.38			
Keine Behandlung_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_ konservative Therapie (PFME)_ konservative Therapie (PFME)	15	1.38			
Keine Behandlung_ Duloxetin+andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)_ Duloxetin+andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)_ Duloxetin+andere Medikation+ konservative Therapie (PFME)	15	1.38			
Anderer Kombination_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)	14	1.29			
Keine Behandlung_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_ konservative Therapie (PFME)_	13	1.20			
Keine Behandlung_ konservative Therapie (PFME)_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)_ Duloxetin+konservative Therapie (PFME)	12	1.10			
Keine Behandlung_ Duloxetin_ keine Angabe_ Duloxetin	11	1.01			

Tabelle 4: Univariable Analyse

1087 Patienten ohne Dulox-Kombinationswechsel und Abbruch durch andere Medikation (Anwendung einer Nicht-Duloxetin-Behandlung nach einer Behandlung mit einer Duloxetin-Kombination).

Parameter	Ausprägung	Anzahl	Abbruch	% Abbruch	p
Land	Deutschland	817	134	16.4	< 0.001
	Großbritannien	88	31	35.2	
	Irland	13	6	46.2	
	Mexiko	67	23	34.3	
	Schweden	102	40	39.2	
Gesamt		1087	234	21.5	
Altersgruppe	>=18 und <45	145	36	24.8	0.055
	>=45 und <65	574	134	23.3	
	>=65	368	64	17.4	
Gesamt		1087	234	21.5	
Obs. 1 Erstkonsultation wegen SUI?	Nein	674	149	22.1	0.595
	Ja	413	85	20.6	
Gesamt		1087	234	0.0	
HIK- Subtyp zu Obs. 1	Misch SUI/UUI	651	129	19.8	0.017
	kein/nicht festgehalten	33	14	42.4	
	Reine SUI	391	89	22.8	
	Reine UUI	12	2	16.7	
Gesamt		1087	234	21.5	
Anzahl Urinverlust letzte 7 Tagen zu Obs. 1	0> bis <7	242	64	26.4	0.001
	>13	558	116	20.8	
	7 bis 13	254	40	15.7	
	Nicht festgehalten	33	14	42.4	
Gesamt		1087	234	21.5	

Parameter	Ausprägung	Anzahl	Abbruch	% Abbruch	p
Fachrichtung	Gynäkologie	668	136	20.4	0.570
	Allgemeinmedizin	187	47	25.1	
	Unbekannt/andere/ Geriatric	104	23	22.1	
	Urologie	128	28	21.9	
Gesamt		1087	234	21.5	
Zum Zeitpunkt 1 stattge- habte SUI Operation	Zustand nach SUI Operation	143	35	24.5	0.382
	Keine SUI-Operation	944	199	21.1	
Gesamt		1087	234	21.5	
Schweregrad HIK-Symptome Obs. 1	Leicht	190	45	23.7	0.312
	Mittel	736	147	20.0	
	Schwer	150	39	26.0	
	Unbekannt	11	3	27.3	
Gesamt		1087	234	21.5	
Schweregrad HIK-Symptome Obs. 2	Keine	64	10	15.6	0.016
	Leicht	544	99	18.2	
	Mittel	409	104	25.4	
	Schwer	64	20	31.3	
	Unbekannt	6	1	16.7	
Gesamt		1087	234	21.5	
Schweregrad HIK-Symptome Obs. 3	Keine	135	24	17.8	<0.001
	Leicht	599	103	17.2	
	Mittel	283	82	29.0	
	Schwer	36	16	44.4	
	Unbekannt	34	9	26.5	
Gesamt		1087	234	21.5	

Parameter	Ausprägung	Anzahl	Abbruch	% Abbruch	p
Schweregrad HIK-Symptome Obs. 4	Keine	188	29	15.4	<0.001
	Leicht	632	109	17.2	
	Mittel	224	69	30.8	
	Schwer	34	18	52.9	
	Unbekannt	9	9	100.0	
Gesamt		1087	234	21.5	
SUI- Episoden in letzten 7 Tagen Obs. 1	0	25	8	32.0	<0.001
	1-2	83	26	31.3	
	>2	971	195	20.1	
	Unbekannt	8	5	62.5	
Gesamt		1087	234	21.5	
SUI- Episoden in letzten 7 Tagen Obs. 2	0	139	28	20.1	0.198
	1-2	237	61	25.7	
	>2	697	144	20.7	
	Unbekannt	14	1	7.1	
Gesamt		1087	234	21.5	
SUI- Episoden in letzten 7 Tagen Obs. 3	0	203	33	16.3	0.136
	1-2	267	54	20.2	
	>2	580	138	23.8	
	Unbekannt	37	9	24.3	
Gesamt		1087	234	21.5	
SUI- Episoden in letzten 7 Tagen Obs. 4	0	270	49	18.1	<0.001
	1-2	295	49	16.6	
	>2	506	125	24.7	
	Unbekannt	16	11	68.8	
Gesamt		1087	234	21.5	

Parameter	Ausprägung	Anzahl	Abbruch	% Abbruch	p
Urge- Episoden in letzten 7 Tagen Obs. 1	0	407	97	23.8	0.352
	1-2	206	45	21.8	
	>2	460	88	19.1	
	Unbekannt	14	4	28.6	
	Gesamt	1087	234	21.5	
Urge- Episoden in letzten 7 Tagen zum Obs. 2	0	549	119	21.7	0.889
	1-2	226	47	20.8	
	>2	287	64	22.3	
	Unbekannt	25	4	16.0	
	Gesamt	1087	234	21.5	
Urge- Episoden in letzten 7 Tagen zum Obs. 3	0	601	122	20.3	0.670
	1-2	215	47	21.9	
	>2	227	54	23.8	
	Unbekannt	44	11	25.0	
	Gesamt	1087	234	21.5	
Urge- Episoden in letzten 7 Tagen zum Obs. 4	0	672	134	19.9	<0.001
	1-2	185	30	16.2	
	>2	214	60	28.0	
	Unbekannt	16	10	62.5	
	Gesamt	1087	234	21.5	
(Aus)Bildungsstand	Weiterführend /Uni	436	88	20.2	0.009
	Keine/ Grundbildung	571	118	20.7	
	Unbekannt	80	28	35.0	
	Gesamt	1087	234	21.5	
HIK- Subtyp	Misch SUI/UUI	613	115	18.8	0.001
	Reine SUI	363	80	22.0	
	reine UUI	12	2	16.7	
	Unbekannt	99	37	37.4	
Gesamt	1087	234	21.5		

Parameter	Ausprägung	Anzahl	Abbruch	% Abbruch	p
Sozioökonomischer Status	Im Arbeitsverhältnis	399	99	24.8	0.001
	anderes	619	111	17.9	
	Unbekannt	69	24	34.8	
Gesamt		1087	234	21.5	
Raucht Patientin aktuell?	Nein	877	188	21.4	0.019
	Ja	141	23	16.3	
	Unbekannt	69	23	33.3	
Gesamt		1087	234	21.5	
Body Mass Index (3 Kategorien)	<20	18	3	16.7	0.024
	20-30	730	142	19.5	
	>30	262	63	24.0	
Gesamt		1010	208	20.6	
Body Mass Index (4 Kategorien)	<19	6	0	0.00	0.049
	19-<=24	206	50	24.0	
	>24-<=30	536	95	17.7	
	>30	262	63	24.0	
Gesamt		1010	208	20.6	
Parität	0	57	10	17.5	0.071
	1	216	45	20.8	
	2	445	87	19.6	
	>2	299	68	22.7	
	99=ND	70	24	34.3	
Gesamt		1087	234	21.5	
Gesamtzahl SUI+ Urge- Episoden	<8	370	105	28.4	<0.001
	8-14	192	29	15.1	
	15-25	267	46	17.2	
	>25	258	54	20.9	
Gesamt		1087	234	21.5	

Parameter	Ausprägung	Anzahl	Abbruch	% Abbruch	p
Zeitspanne Beschwerdebeginn bis Arztkonsultation	<3	340	70	20.6	0.631
	3-4	480	101	21.0	
	>4	267	63	23.6	
Gesamt		1087	234	21.5	

Tabelle 5: Ergebnisse der multivariablen logistischen Regressionsanalyse

1087 Patienten ohne Dulox-Kombinationswechsel und Abbruch durch andere Medikation (Anwendung einer Nicht-Duloxetin-Behandlung nach einer Behandlung mit einer Duloxetin Kombination).

Parameter	Ausprägung	Odds Ratio	95% KI	p
Duloxetinkombination	duloxetin only	1=Referenz		.000
	duloxetin& Antich	18.72	(6.51-53.84)	.000
	duloxetin & other	4.32	(2.85-6.56)	.000
Land	Deutschland	1=Referenz		.000
	Großbritannien	1.96	(1.15-3.34)	.014
	Irland	2.40	(0.7-8.18)	.161
	Mexiko	3.64	(1.99-6.67)	.000
	Schweden	1.90	(1.15-3.12)	.012
Altersgruppe	>=45 and <65	1=Referenz		.050
	>=18 and <45	0.96	(0.59-1.55)	.881
	>=65	0.63	(0.43-0.92)	.016
Anzahl Urinverlust in vergangenen 7 Tagen zum Ausgangszeitpunkt	>0 to <7	1=Referenz		.001
	>13	0.70	(0.47-1.04)	.075
	7 to 13	0.42	(0.26-0.69)	.001
	ND	1.86	(0.75-4.59)	.178
Schwere der HIK-Symptome zum Behandlungszeitpunkt 4	1_KEINE	1=Referenz		.000
	2_LEICHT	1.32	(0.82-2.13)	.260
	3_MITTEL	3.16	(1.85-5.42)	.000
	4_SCHWER	5.39	(2.27-12.84)	.000
	5_UNBEKANNT	4.78*10**9	(0.00-n.d.)	.999

Logistische Regressionsanalyse mit Variablenselektion schrittweise vorwärts: Signifikanzniveau für die Aufnahme einer Variable in das Modell p=0,05 und für das Entfernen einer Variable aus dem Modell p=0,10; Nagelkerkes R-Quadrat=0,250; Fläche unter der ROC-Kurve= 0,773.

Kreuztabelle 15: Duloxetinabbruch unter Antidepressivatherapie

		Abbruch ?		Gesamt
		KEIN Abbruch	Abbruch	
Nicht Dulox+ NUR Antidepressiva	Anzahl	442	172	614
	% in nicht Dulox+ Antidepr.	72.0%	28.0%	100.0%
	% in Abbruch	95.7%	94.0%	95.2%
NUR Duloxetin+ Antidepressiva	Anzahl	20	11	31
	% in NUR Dulox.+ Antidepr.	64.5%	35.5%	100.0%
	% in Abbruch	4.3%	6.0%	4.8%
Gesamt	Anzahl	462	183	645
	% in NUR Dulox.+ Antidepr	71.6%	28.4%	100.0%
	% innerhalb von Abbruch	100.0%	100.0%	100.0%

P= 0,414 Fisher`s exakter Test

Damit unterscheiden sich Patientinnen unter simultaner Antidepressivaeinnahme bezüglich Abbruchhäufigkeiten nicht signifikant von Patientinnen, die keine Antidepressiva einnehmen (p= 0,414).

7. Eigenständigkeitserklärung

„Ich, Nadine Schwertner-Tiepelmann, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Gibt es prädiktive Parameter für den Therapieerfolg mit Duloxetin in der Behandlung der Belastungsharninkontinenz?“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

8. Danksagung

Ein ganz besonderer Dank gebührt Prof. Tunn für seine ausgesprochen freundliche, konstruktive und geduldige Betreuung dieser Promotionsarbeit. Keineswegs selbstverständlich waren auch die Freiräume, die mir im Rahmen meiner Vollzeitbeschäftigung im DBBZ zur Erstellung dieser Arbeit geboten wurden und das Engagement meiner Kolleginnen, die dies durch Mehrarbeit ihrerseits ermöglicht haben. Ebenso danken möchte ich Frank Schwab ohne dessen Hilfe die statistischen Analysen nicht möglich gewesen wären.

Ferner bin ich meiner Familie dankbar für das mir entgegen gebrachte Verständnis und den Verzicht auf so manche gemeinsame Stunde.

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version nicht veröffentlicht.

10. Abkürzungen

5- HT	5- Hydroxytryptamin = Serotonin
ACE	Acetylcholinesterase
AG	AbbruchGrund
Antichol.	Anticholinergikum
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
a.M.	andere Medikationen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
C _{max}	Maximalkonzentration
COMT	Catechol-o-methyltransferase
CYP	Cytochrom
DBBZ	Deutsches BeckenBoden Zentrum
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DM	Dextromethorphan
DNA	DesoxyriboNucleinAcid
DO	Dextrophan
Dulox.	Duloxetin
Duloxeinn.	Duloxetineinnahme
DUROSA	Duloxetine Routine Safety
HIK	Harninkontinenz
HRT	Hormon Replacement Therapy
ICIQ – SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire – Short Form
ICS	International Continence Society
IIQ – 7	Incontinence Impact Questionnaire 7
IQR	Inter Quartilen Range (25%-75% Perzentile)
LMNL	Lower Motor Neuron Laesion

LPP	Leak Point Pressure
LWS	Lendenwirbelsäule
MAO	Monoaminoxidase
MCP	Metoclopramid
MCU	Miktionszysturethrographie
mRNA	messengerRiboNucleinAcid
NA	Noradrenalin
NRI	Noradrenalin Reuptake Inhibitor
NSMRI	Non Selektiver Monoamin Reuptake Inhibitor
OAB	Overactive Bladder
OATP	Organische Anionen Transport Polypeptide
Obs	Observationszeitpunkt
OR	Odds Ratio
PFMT	Pelvic Floor Muscle Training
PGI – I	Patient Global Impression of Improvement
PGI - S	Patient Global Impression of Severity
ROC	Receiver Operating Characteristic
S / UIQ	Stress / Urge Incontinence Questionnaire
SSRI	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
SUI	Stress Urinary Incontinence
SUIT	Stress Urinary Incontinence Treatment
$t_{\frac{1}{2}}$	Halbwertszeit
UDI – 6	Urogenital Distress Inventory 6
UI	Urinary Incontinence
UMNL	Upper Motor Neuron Laesion
UUI	Urge Urinary Incontinence
Z.n.	Zustand nach

11. Abbildungslegende

Tabelle 1	Medikamente, die über CYP 1A2 metabolisiert werden
Tabelle 2	Pharmaka, die via CYP 2D6 metabolisiert werden
Tabelle 3	Deskriptive Statistik
Tabelle 4	Univariable Analyse
Tabelle 5	Multivariable logistische Regressionsanalyse
Tabelle 6	Komedikationen
Kreuztabelle 1	Abbruch Duloxetin in Mono- oder Kombinationstherapie
Kreuztabelle 2	Patientinnen mit Duloxetinbehandlungsbeginn vor letztem Observationszeitpunkt
Kreuztabelle 3	Gründe für Duloxetinabbruch nach erhaltener Medikation
Kreuztabelle 4	Therapieabbrüche Duloxetin bei Diuretikaeeinnahme
Kreuztabelle 5	Therapieabbrüche unter Duloxetin einnehmenden Glukokortikoid-patientinnen
Kreuztabelle 6	Abbruchverhalten nach Nikotinstatus in der Gruppe der ausschließlich Duloxetin einnehmenden Patientinnen
Kreuztabelle 7	Abbruchverhalten nach Nikotinstatus in der Gruppe der Duloxetin +Anticholinergika / Komedikationen einnehmenden Patientinnen
Kreuztabelle 8	Abbruchverhalten nach Nikotinstatus in der Gruppe aller Duloxetin einnehmenden Patientinnen
Kreuztabelle 9	Abbruchgründe der nichtrauchenden only-Duloxetin-Patientinnen
Kreuztabelle 10	Abbruchgründe aller Dulox.patientinnen nach Nikotinstatus
Kreuztabelle 11	Abbruch nach BMI
Kreuztabelle 12	Abbruchgründe nach BMI- vier Kategorien
Kreuztabelle 13	Voroperierte Duloxetinkombinationspatientinnen
Kreuztabelle 14	Nicht voroperierte Duloxetinkombinationspatientinnen
Kreuztabelle 15	Duloxetinabbruch unter Antidepressivatherapie

Graphik 1	CYP 2D6 Metaboliserstatus
Graphik 2	Komedikation nach Ländern (in Prozent)
Graphik 3	Prozentuale Darstellung der Therapieabbruchgründe nach Ländern
Graphik 4	Abbrüche aufgrund unzureichender Wirkung / Nebenwirkung
Graphik 5	Health Sate Index
Graphik 6	Situativer Urinverlust nach HIK-Subtypen
Graphik 7	Flowdiagramm : für Analysen zur Verfügung stehende SUI-Teilnehmerinnen
Graphik 8	Graphische Darstellung der angegebenen Harninkontinenzschwere zu unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten

12. Literaturverzeichnis

1. DESTATIS SB. Lebenserwartung von Frauen bei Geburt 2008 [cited; Available from: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Bevoelkerung/GeburtenSterbefaelle/Tabellen/Content50/GeburtenZiffer,templateId=renderPrint.psm>
2. Wilson L, Brown JS, Shin GP, Luc KO, Subak LL. Annual direct cost of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2001 Sep;98(3):398-406.
3. Bundes Gd. GKV-Ausgaben Inkontinenzspezifische Arzneimittel. 2006 [cited; Available from: [http://www.gbebund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=11170::Medizinischer%20Dienst%20\(MDK\)#m147](http://www.gbebund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=11170::Medizinischer%20Dienst%20(MDK)#m147)
4. GEK. Schriftenreihe zum Gesundheitsreport, Band 31. 2004 [cited; Available from: http://media.gek.de/downloads/magazine/Edition31-Heilmittel_Report_04.pdf
5. GEK. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 72. 2008 [cited; Available from: <http://www.dbs-ev.de/pdf/Heil-und-Hilfsmittel-Report-2009-Kurzfassung.pdf>
6. Chen BH, Wen Y, Li H, Polan ML. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2002;13(2):80-7; discussion 7.
7. Keane DP, Sims TJ, Abrams P, Bailey AJ. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence. *BJOG* 1997 Sep;104(9):994-8.
8. Ulmsten U, Ekman G, Giertz G, Malmstrom A. Different biochemical composition of connective tissue in continent and stress incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66(5):455-7.
9. Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence in US women: a population-based study. *Arch Intern Med* 2005 Mar 14;165(5):537-42.
10. Baydock SA, Flood C, Schulz JA, MacDonald D, Esau D, Jones S, et al. Prevalence and risk factors for urinary and fecal incontinence four months after vaginal delivery. *J Obstet Gynaecol Can* 2009 Jan;31(1):36-41.
11. Minassian VA, Drutz HP, Al-Badr A. Urinary incontinence as a worldwide problem. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Sep;82(3):327-38.
12. Rortveit G, Hannestad YS, Daltveit AK, Hunskar S. Age- and type-dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Obstet Gynecol* 2001 Dec;98(6):1004-10.
13. Bump RC. Racial comparisons and contrasts in urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 1993 Mar;81(3):421-5.
14. Kim S, Harvey MA, Johnston S. A review of the epidemiology and

- pathophysiology of pelvic floor dysfunction: do racial differences matter? *J Obstet Gynaecol Can* 2005 Mar;27(3):251-9.
15. Phelan S, Kanaya AM, Subak LL, Hogan PE, Espeland MA, Wing RR, et al. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in overweight and obese diabetic women: action for health in diabetes (look ahead) study. *Diabetes Care* 2009 Aug;32(8):1391-7.
 16. Payne CK. Epidemiology, pathophysiology, and evaluation of urinary incontinence and overactive bladder. *Urology* 1998 Feb;51(2A Suppl):3-10.
 17. Torkestani F, Zafarghandi N, Davati A, Hadavand SH, Garshasbi M. Case-controlled study of the relationship between delivery method and incidence of post-partum urinary incontinence. *J Int Med Res* 2009 Jan-Feb;37(1):214-9.
 18. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *N Engl J Med* 2003 Mar 6;348(10):900-7.
 19. Casey BM, Schaffer JI, Bloom SL, Heartwell SF, McIntire DD, Leveno KJ. Obstetric antecedents for postpartum pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005 May;192(5):1655-62.
 20. Jundt K, Scheer I, Schiessl B, Karl K, Friese K, Peschers UM. Incontinence, bladder neck mobility, and sphincter ruptures in primiparous women. *Eur J Med Res* Jun 28;15(6):246-52.
 21. Yarnell JW, Voyle GJ, Sweetnam PM, Milbank J, Richards CJ, Stephenson TP. Factors associated with urinary incontinence in women. *J Epidemiol Community Health* 1982 Mar;36(1):58-63.
 22. Rohr G, Stovring H, Christensen K, Gaist D, Nybo H, Kragstrup J. Characteristics of middle-aged and elderly women with urinary incontinence. *Scand J Prim Health Care* 2005 Dec;23(4):203-8.
 23. Klein MC, Kaczorowski J, Firoz T, Hubinette M, Jorgensen S, Gauthier R. A comparison of urinary and sexual outcomes in women experiencing vaginal and Caesarean births. *J Obstet Gynaecol Can* 2005 Apr;27(4):332-9.
 24. Herrmann V, Scarpa K, Palma PC, Riccetto CZ. Stress urinary incontinence 3 years after pregnancy: correlation to mode of delivery and parity. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009 Mar;20(3):281-8.
 25. Persson J, Wolner-Hanssen P, Rydhstroem H. Obstetric risk factors for stress urinary incontinence: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000 Sep;96(3):440-5.
 26. Jolleys JV. Reported prevalence of urinary incontinence in women in a general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 May 7;296(6632):1300-2.
 27. Ekstrom A, Altman D, Wiklund I, Larsson C, Andolf E. Planned cesarean section versus planned vaginal delivery: comparison of lower urinary tract symptoms. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 Apr;19(4):459-65.
 28. Solans-Domenech M, Sanchez E, Espuna-Pons M. Urinary and anal incontinence during pregnancy and postpartum: incidence, severity, and risk factors. *Obstet Gynecol* Mar;115(3):618-28.

29. Connolly AM, Thorp JM, Jr. Childbirth-related perineal trauma: clinical significance and prevention. *Clin Obstet Gynecol* 1999 Dec;42(4):820-35.
30. Burgio KL, Borello-France D, Richter HE, Fitzgerald MP, Whitehead W, Handa VL, et al. Risk factors for fecal and urinary incontinence after childbirth: the childbirth and pelvic symptoms study. *Am J Gastroenterol* 2007 Sep;102(9):1998-2004.
31. Yang X, Zhang HX, Yu HY, Gao XL, Yang HX, Dong Y. The prevalence of fecal incontinence and urinary incontinence in primiparous postpartum Chinese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* Oct;152(2):214-7.
32. Cundiff GW, Harris RL, Coates KW, Bump RC. Clinical predictors of urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Aug;177(2):262-6; discussion 6-7.
33. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CM. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(4):CD001405.
34. Dietz HP, Lanzarone V. Levator trauma after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2005 Oct;106(4):707-12.
35. Scheer I, Andrews V, Thakar R, Sultan AH. Urinary incontinence after obstetric anal sphincter injuries (OASIS)--is there a relationship? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 Feb;19(2):179-83.
36. Morgan DM, Cardoza P, Guire K, Fenner DE, DeLancey JO. Levator ani defect status and lower urinary tract symptoms in women with pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010 Jan;21(1):47-52.
37. DeLancey JO, Kearney R, Chou Q, Speights S, Binno S. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2003 Jan;101(1):46-53.
38. Bump RC, Sugerma HJ, Fantl JA, McClish DK. Obesity and lower urinary tract function in women: effect of surgically induced weight loss. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Aug;167(2):392-7; discussion 7-9.
39. DeLancey JO, Miller JM, Kearney R, Howard D, Reddy P, Umek W, et al. Vaginal birth and de novo stress incontinence: relative contributions of urethral dysfunction and mobility. *Obstet Gynecol* 2007 Aug;110(2 Pt 1):354-62.
40. Cummings JM, Rodning CB. Urinary stress incontinence among obese women: review of pathophysiology therapy. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000;11(1):41-4.
41. Mommsen S, Foldspang A. Body mass index and adult female urinary incontinence. *World J Urol* 1994;12(6):319-22.
42. Sarma AV, Kanaya A, Nyberg LM, Kusek JW, Vittinghoff E, Rutledge B, et al. Risk factors for urinary incontinence among women with type 1 diabetes: findings from the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Urology* 2009 Jun;73(6):1203-9.

43. van Gerwen M, Schellevis F, Lagro-Janssen T. Comorbidities associated with urinary incontinence: a case-control study from the Second Dutch National Survey of General Practice. *J Am Board Fam Med* 2007 Nov-Dec;20(6):608-10.
44. Bradaia F, Lazor R, Khouatra C, Poissonnier L, Cottin V, Cordier JF. [Urinary incontinence due to chronic cough in interstitial lung disease]. *Rev Mal Respir* 2009 May;26(5):499-504.
45. Bump RC, McClish DK. Cigarette smoking and urinary incontinence in women. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Nov;167(5):1213-8.
46. Hannestad YS, Rortveit G, Daltveit AK, Hunnskaar S. Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *BJOG* 2003 Mar;110(3):247-54.
47. Wesnes SL, Hunnskaar S, Bo K, Rortveit G. The effect of urinary incontinence status during pregnancy and delivery mode on incontinence postpartum. A cohort study. *BJOG* 2009 Apr;116(5):700-7.
48. Handa VL, Harris TA, Ostergard DR. Protecting the pelvic floor: obstetric management to prevent incontinence and pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 1996 Sep;88(3):470-8.
49. Press DZ. Does Cesarean Section Reduce Postpartum Urinary Incontinence? A Systematic Review. *Birth* 2007;34:228-37.
50. Goldberg RP, Kwon C, Gandhi S, Atkuru LV, Sorensen M, Sand PK. Urinary incontinence among mothers of multiples: the protective effect of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jun;188(6):1447-50; discussion 50-3.
51. Demirci F, Ozden S, Alpay Z, Demirci ET, Ayas S. The effects of vaginal delivery and cesarean section on bladder neck mobility and stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12(2):129-33.
52. McKinnie V, Swift SE, Wang W, Woodman P, O'Boyle A, Kahn M, et al. The effect of pregnancy and mode of delivery on the prevalence of urinary and fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Aug;193(2):512-7; discussion 7-8.
53. Labrecque M, Baillaregon L, Dallaire M, Tremblay A, Pinault JJ, Gingras S. Association between median episiotomy and severe perineal lacerations in primiparous women. *Canadian Medical Association* 1997;156(6):797-802.
54. Lede. Is routine use of episiotomy justified? *Am J Obstet Gynecol* 1996(174):1399-402.
55. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD000081.
56. Baessler K, Schuessler B. Childbirth-induced trauma to the urethral continence mechanism: review and recommendations. *Urology* 2003 Oct;62(4 Suppl 1):39-44.
57. Carroli G, Belizan J. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000081.
58. Buchsbaum GM, Duecy EE, Kerr LA, Huang LS, Guzick DS. Urinary incontinence in nulliparous women and their parous sisters. *Obstet Gynecol* 2005 Dec;106(6):1253-8.

59. Brown JS, Sawaya G, Thom DH, Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. *Lancet* 2000 Aug 12;356(9229):535-9.
60. Bremen FH. Frauengesundheitsbericht 2001 [cited; Available from: <http://www.bremen.de/info/frauengesundheitsbericht/download/html>
61. van der Vaart CH, van der Bom JG, de Leeuw JR, Roovers JP, Heintz AP. The contribution of hysterectomy to the occurrence of urge and stress urinary incontinence symptoms. *BJOG* 2002 Feb;109(2):149-54.
62. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol* 1999 Jul;94(1):66-70.
63. Brown JS. Urinary Incontinence: An Important and Underrecognized Complication of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(11):2028-9.
64. Stahl. Wenn Zucker, Kalzium oder Schilddrüse verrückt spielen - präklinisches Management endokrinologischer Notfälle. CME Continuing Medical Education: Springer Medizin Verlag; 2008. p. 7-17.
65. Icks A. Diabetes mellitus. In: Bundesamt RKIS, editor. Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 2010. p. 38.
66. Scherbaum A, Kies W. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinie DDG 2004 [cited; Available from: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Epidemiologie_Update_2004.pdf
67. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004 May;27(5):1047-53.
68. Sung VW, West DS, Hernandez AL, Wheeler TL, 2nd, Myers DL, Subak LL. Association between urinary incontinence and depressive symptoms in overweight and obese women. *Am J Obstet Gynecol* 2009 May;200(5):557 e1-5.
69. Füsgen I. Harninkontinenz im Alter- State of the Art. *Z Gerontol Geriat* 2005;38(Suppl 1):I/4-I/9.
70. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskar S. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trondelag. J Clin Epidemiol* 2000 Nov;53(11):1150-7.
71. 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.
72. Kalache A. World Health Organization calls first international consultation on incontinence. 1998 [cited; Available from:
73. Haylen BT, Freeman RM, Swift SE, Cosson M, Davila GW, Deprest J, et al. An international urogynecological association (IUGA)/international continence

- society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. *Neurourol Urodyn* Jan;30(1):2-12.
74. W Fischer HK. *Urogynäkologie in Praxis und Klinik*. Berlin/New York: Walter de Gruyter Verlag; 1995.
 75. Bump RC, Norton PA. Epidemiology and natural history of pelvic floor dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998 Dec;25(4):723-46.
 76. Manski D. Urodynamik(Harnblasendruckmessung)/Zystometrie. 2010 [cited; Available from: http://www.urologielehrbuch.de/urodynamik_02.html
 77. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rossier P, Ulmsten U, et al. The Standardisation of Terminology of Lower Urinary Tract Function: Report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics* 2002;21:167-78.
 78. Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001;87:760-6.
 79. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003 May;20(6):327-36.
 80. Schmedding. *Blasenfunktionsstörungen*. 2008 04/2008 [cited; Available from:]
 81. Trepel. *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. München- Stuttgart- Jena- Lübeck- Ulm: Urban&Fischer Verlag; 1999.
 82. Hautmann. *Urologie*. Heidelberg: Springer Verlag; 2006.
 83. Melchior. *Empfehlungen für Diagnostik und Therapie in der hausärztlichen Praxis*. *Ärzteblatt Rheinland-Pfalz* 2006:14-6.
 84. Tunn R. *Morphologie des Strassharnkontinenz-Kontrollsystems und seine pathomorphologischen Veränderungen bei Stressharninkontinenz*. Berlin: Humboldt-Universität zu Berlin; 2001.
 85. Enhorning G. Simultaneous recording of intravesical and intra-urethral pressure. A study on urethral closure in normal and stress incontinent women. *Acta Chir Scand Suppl* 1961;Suppl 276:1-68.
 86. Petros PE, Ulmsten U. Urethral pressure increase on effort originates from within the urethra, and continence from musculovaginal closure. *Neurourol Urodyn* 1995;14(4):337-46; discussion 46-50.
 87. Thind P, Lose G, Jorgensen L, Colstrup H. Variations in urethral and bladder pressure during stress episodes in healthy women. *Br J Urol* 1990 Oct;66(4):389-92.
 88. C.E.Constantinou, Dovan DE. *Contribution and Timing of Transmitted and Generated Pressure Components in the Female Urethra*. New York: Alan R Liss; 1981.
 89. Ulmsten U. Some reflections and hypotheses on the pathophysiology of female

- urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;166:3-8.
90. Petros PE, Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence. Experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1990;153:7-31.
 91. DeLancey JO. Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Jun;170(6):1713-20; discussion 20-3.
 92. Ivanov A, Tunn R, Lüning M, Pfister C. Weiblicher Beckenboden und Urethra: MRT-Normalbild und anatomische Korrelationen. *Radiologia diagnostica* 1992;33(6):397-405.
 93. Oelrich TM. The striated urogenital sphincter muscle in the female. *Anat Rec* 1983 Feb;205(2):223-32.
 94. DeLancey JO. Structural aspects of the extrinsic continence mechanism. *Obstet Gynecol* 1988 Sep;72(3 Pt 1):296-301.
 95. Tunn R, Fischer W, Paris S. MR Imaging study of birth-related changes in the attachment between the vagina and the pubococcygeus muscle. *Urogynaecologia International Journal* 1998;12(2):57-61.
 96. DeLancey JO, Trowbridge ER, Miller JM, Morgan DM, Guire K, Fenner DE, et al. Stress urinary incontinence: relative importance of urethral support and urethral closure pressure. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2286-90.
 97. DGG. Belastungsinkontinenz der Frau. 2009 [cited; Available from: <http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/>]
 98. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988;114:5-19.
 99. Lose G, Rosenkilde P, Gammelgaard J, Schroeder T. Pad-weighing test performed with standardized bladder volume. *Urology* 1988 Jul;32(1):78-80.
 100. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Resnick NM, Engleman K, Anzalone D, et al. Noninvasive outcome measures of urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: a multicenter study of micturition diary and pad tests. *J Urol* 2000 Sep;164(3 Pt 1):698-701.
 101. Carrière B, editor. *Physiofachbuch Beckenboden*. 2 ed. Pasadena: Thieme; 2003.
 102. Lose G, Jorgensen L, Thunedborg P. 24-hour home pad weighing test versus 1-hour ward test in the assessment of mild stress incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68(3):211-5.
 103. O'Sullivan R, Karantanis E, Stevermuer TL, Allen W, Moore KH. Definition of mild, moderate and severe incontinence on the 24-hour pad test. *BJOG* 2004 Aug;111(8):859-62.
 104. Karantanis E, Allen W, Stevermuer TL, Simons AM, O'Sullivan R, Moore KH. The repeatability of the 24-hour pad test. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*

- 2005 Jan-Feb;16(1):63-8; discussion 8.
105. Karantanis E, Fynes M, Moore KH, Stanton SL. Comparison of the ICIQ-SF and 24-hour pad test with other measures for evaluating the severity of urodynamic stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2004 Mar-Apr;15(2):111-6; discussion 6.
 106. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, Abrams P. ICIQ: a brief and robust measure for evaluating the symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2004;23(4):322-30.
 107. Palmtag G, Heidler. *Urodynamik*. Heidelberg/ New York: Springer-Verlag; 2004. p. 65;106;40.
 108. Palmtag G, Heidler. *Urodynamik*. Springer Verlag; 2004. p. 20-2; 37-46.
 109. Kohorn EI, Scioscia AL, Jeanty P, Hobbins JC. Ultrasound cystourethrography by perineal scanning for the assessment of female stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1986 Aug;68(2):269-72.
 110. Grischke EM, Dietz HP, Jeanty P, Schmidt W. [A new study method: the perineal scan in obstetrics and gynecology]. *Ultraschall Med* 1986 Aug;7(4):154-61.
 111. Koelbl H, Hanzal E. Imaging of the lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995 Oct;7(5):382-5.
 112. Bernaschek G, Deutinger J. Endosonography in obstetrics and gynecology: the importance of standardized image display. *Obstet Gynecol* 1989 Nov;74(5):817-20.
 113. Tunn R, Petri E. Introital and transvaginal ultrasound as the main tool in the assessment of urogenital and pelvic floor dysfunction: an imaging panel and practical approach. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Aug;22(2):205-13.
 114. Ingelman-Sundberg A. Operative treatment of female urinary incontinence. *Ann Chir Gynaecol* 1982;71(4):208-20.
 115. Hay-Smith EJ, Bo Berghmans LC, Hendriks HJ, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ES. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(1):CD001407.
 116. Imamura M, Abrams P, Bain C, Buckley B, Cardozo L, Cody J, et al. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence. *Health Technol Assess* Aug;14(40):1-188, iii-iv.
 117. Bo K, Talseth T, Holme I. Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *BMJ* 1999 Feb 20;318(7182):487-93.
 118. Junginger B, Baessler K, Sapsford R, Hodges PW. Effect of abdominal and pelvic floor tasks on muscle activity, abdominal pressure and bladder neck. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2010 Jan;21(1):69-77.
 119. Sapsford RR, Hodges PW. Contraction of the pelvic floor muscles during abdominal maneuvers. *Arch Phys Med Rehabil* 2001 Aug;82(8):1081-8.

120. Hodges PW. Relationship between limb movement speed and associated contraction of the trunk muscles. *Ergonomics* 1997;40(11):1220-30.
121. Bo K. Effect of electrical stimulation on stress and urge urinary incontinence. Clinical outcome and practical recommendations based on randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1998;168:3-11.
122. Soeder. Elektrotherapie Untersuchungskurs 2010. In: N.Schwertner-Tiepelmann, editor. Berlin; 2010.
123. Fachgesellschaften AdWM. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie - Harninkontinenz. *Euro J Ger* 2005;Supplement Volume 7(2):1-44.
124. Fachgesellschaften AAdM. Harninkontinenz. *Euro J Ger Supplement*; 2005. p. 1-44.
125. Talasz. Geriatriische Patientinnen mit Harninkontinenz-Symptomen und ihre Kontrolle über den Beckenboden. *Z Gerontol Geriat* 2005;38:424-30.
126. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *J Urol* 2005 Jul;174(1):190-5.
127. Bump RC, Friedman CI, Copeland WE, Jr. Non-neuromuscular determinants of intraluminal urethral pressure in the female baboon: relative importance of vascular and nonvascular factors. *J Urol* 1988 Jan;139(1):162-4.
128. Versi E, Cardozo L, Brincat M, Cooper D, Montgomery J, Studd J. Correlation of urethral physiology and skin collagen in postmenopausal women. *BJOG* 1988 Feb;95(2):147-52.
129. Zullo MA, Oliva C, Falconi G, Paparella P, Mancuso S. Efficacy of estrogen therapy in urinary incontinence. A meta-analytic study. *Minerva Ginecol* 1998;50(5):199-205.
130. Medizinfuchs. [cited; Available from: www.medizinfuchs.de/preisvergleich/yentreve-40-mg-magensaftr.-hartkapseln-28-st-eurimpharm-arzneimittel-gmbh-pzn-146
131. Zellweger. Urologie: Urininkontinenz - Wann welche Therapie? *Schweiz Med Forum* 2007;7:35-7.
132. News zur psychiatrischen Pharmakotherapie. 2010 [cited 17.06.2010]; Available from: www.kompendium-news.de
133. Mihaylova B, Pitman R, Tincello D, van der Vaart H, Tunn R, Timlin L, et al. Cost-effectiveness of duloxetine: the Stress Urinary Incontinence Treatment (SUIT) study. *Value Health* Aug;13(5):565-72.
134. Viktrup L, Yalcin I. Duloxetine treatment of stress urinary incontinence in women: effects of demographics, obesity, chronic lung disease, hypoestrogenism, diabetes mellitus, and depression on efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007 Jul;133(1):105-13.
135. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004 Feb;93(3):311-8.

136. Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM, Freeman RM, Zhao YD, Yalcin I, et al. A randomized controlled trial of duloxetine alone, pelvic floor muscle training alone, combined treatment and no active treatment in women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2005 May;173(5):1647-53.
137. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1259-63.
138. van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndaele JJ, Yalcin I, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004 Mar;111(3):249-57.
139. Manning M, Gotsch U, Minarzyk A, Quail D, Gross A, Pages I, et al. How are women with SUI-symptoms treated with duloxetine in real life practice? - preliminary results from a large observational study in Germany. *Int J Clin Pract* 2009 Dec;63(12):1724-33.
140. Lin AT, Sun MJ, Tai HL, Chuang YC, Huang ST, Wang N, et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of women with stress predominant urinary incontinence in Taiwan: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *BMC Urol* 2008;8:2.
141. Cardozo L, Lange R, Voss S, Beardsworth A, Manning M, Viktrup L, et al. Short- and long-term efficacy and safety of duloxetine in women with predominant stress urinary incontinence. *Curr Med Res Opin* Feb;26(2):253-61.
142. Bump RC, Voss S, Beardsworth A, Manning M, Zhao YD, Chen W. Long-term efficacy of duloxetine in women with stress urinary incontinence. *BJU Int* 2008 Jul;102(2):214-8.
143. Weinstein DL, Cohen JS, Liu C, Meadows ES, Plouffe L, Jr., Muram D. Duloxetine in the treatment of women with stress urinary incontinence: results from DESIRE (Duloxetine Efficacy and Safety for Incontinence in Racial and Ethnic populations). *Curr Med Res Opin* 2006 Nov;22(11):2121-9.
144. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, 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. *Neuropsychopharmacology* 2001 Dec;25(6):871-80.
145. Jost WH, Marsalek P, Manning M, Jünemann K-P. Medikamentöse Therapie der Belastungsharninkontinenz. *Urologe* 2004;43:1249-53.
146. Michel MC, Peters SLM. Role of Serotonin and noradrenaline in stress urinary incontinence. *BJU Int* 2004;94 suppl(suppl 1):23-30.
147. Thor KB. Serotonin and norepinephrine involvement in efferent pathways to the urethral rhabdosphincter: implications for treating stress urinary incontinence. *Urology* 2003 Oct;62(4 Suppl 1):3-9.
148. Duloxetin. [cited; Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Duloxetin>
149. database cooprod. [cited; Available from: <http://ch.oddb.org/de/gcc/resolve/chapter/kinetic/pointer/%3A!fachinfo,2497969>

7./currency/USD

150. Skinner MH, Kuan HY, Pan A, Sathirakul K, Knadler MP, Gonzales CR, et al. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003 Mar;73(3):170-7.
151. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. Pharmakokinetik der Zytochrom-P-450-Enzyme. *Deutsches Ärzteblatt* 2002 22.02.2002;99(8):497-504.
152. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005;5(1):6-13.
153. Ou-Yang DS, Huang SL, Wang W, Xie HG, Xu ZH, Shu Y, et al. Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population. *Br J Clin Pharmacol* 2000 Feb;49(2):145-51.
154. Scandlyn MJ, Stuart EC, Rosengren RJ. Sex-specific differences in CYP450 isoforms in humans. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008 Apr;4(4):413-24.
155. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Akillu E, Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Jun;63(6):537-46.
156. Alvan G, Bechtel P, Iselius L, Gundert-Remy U. Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39(6):533-7.
157. Gjerde J, Hauglid M, Breilid H, Lundgren S, Varhaug JE, Kisanga ER, et al. Effects of CYP2D6 and SULT1A1 genotypes including SULT1A1 gene copy number on tamoxifen metabolism. *Ann Oncol* 2008 Jan;19(1):56-61.
158. Heumüller W. CYP2D6- Phänotypisierung und Bestimmung des Dextromethorphanmetabolismus mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie. München: München; 2003.
159. Baumann P, Jonzier-Perey M. GC and GC-MS procedures for simultaneous phenotyping with dextromethorphan and mephenytoin. *Clin Chim Acta* 1988 Feb 15;171(2-3):211-22.
160. Binschek. Metaboliterstatusbestimmung im toxikologischen Labor der Karl-Bonhoeffer-Klinik Berlin. telefonische Auskunft gegenüber N.Schwertner-Tiepelmann bezgl. Metabolizerstatusbestimmung ed. Berlin; 2009.
161. Demir M. Preise Metabolizerbestimmung Labor Dr. Klein und Dr. Rost Martiensried; 2009.
162. Sindrup SH, Brosen K, Gram LF, Hallas J, Skjelbo E, Allen A, et al. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1992 Mar;51(3):278-87.
163. Brosen K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Implications for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1990 Mar;18(3):220-39.
164. Bertilsson L, Lou YQ, Du YL, Liu Y, Kuang TY, Liao XM, et al. Pronounced

- differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992 Apr;51(4):388-97.
165. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther* 2008 Jul;30(7):1206-27.
 166. Ruß. Arzneimittel pocket plus: Börm Bruckmeier Verlag; 2010.
 167. Schwab M, Marx C, Zanger UM, Eichelbaum M. Pharmakogenetik der Zytochrom-P-450- Enzyme. *Deutsches Ärzteblatt* 2002;99(8):497-504.
 168. Uno T, Yasui-Furukori N. Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. *Curr Clin Pharmacol* 2006 May;1(2):157-61.
 169. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991 Jun;148(6):705-13.
 170. Pharma L. Beipackzettel Duloxetine.
 171. Hurley DJ, Turner CL, Yalcin I, Viktrup L, Baygani SK. Duloxetine for the treatment of stress urinary incontinence in women: an integrated analysis of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Mar 1;125(1):120-8.
 172. [cited; Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/5-HT-Rezeptor#5-HT1-Rezeptoren>
 173. Duckett JR, Vella M, Kavalakuntla G, Basu M. Tolerability and efficacy of duloxetine in a nontrial situation. *BJOG* 2007 May;114(5):543-7.
 174. Castro-Diaz D, Palma PC, Bouchard C, Haab F, Hampel C, Carone R, et al. Effect of dose escalation on the tolerability and efficacy of duloxetine in the treatment of women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007 Aug;18(8):919-29.
 175. Wildt. Medikamentöse Therapie urogynäkologischer Probleme im Alter. 1. Belastungsharninkontinenz. *Gynökol Prax* 2008;32:497-500.
 176. Fischer. Duloxetin, ein Medikament zur Behandlung der Belastungsinkontinenz - Erste Erfahrungen. *Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis* 2004;11(5):39-42.
 177. Bent AE, Gousse AE, Hendrix SL, Klutke CG, Monga AK, Yuen CK, et al. Duloxetine compared with placebo for the treatment of women with mixed urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2008;27(3):212-21.
 178. LILLY. SUIT 3rd advisory board meeting.
 179. Uebersax JS, Wyman JF, Shumaker SA, McClish DK, Fantl JA. Short forms to assess life quality and symptom distress for urinary incontinence in women: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. Continence Program for Women Research Group. *Neurourol Urodyn* 1995;14(2):131-9.
 180. Yalcin I, Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Jul;189(1):98-101.
 181. Bent AE, Gousse AE, Hendrix SL, Klutke CG, Monga AK, Yuen CK, et al. Validation of a two-item quantitative questionnaire for the triage of women with

- urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2005 Oct;106(4):767-73.
182. Ingelheim LB. Final Tables Observation 4 SUI- Stress Urinary Incontinence Treatment F1J-MC-SBBS; 2007.
 183. Renz-Polster. *Basislehrbuch Innere Medizin* München - Jena: Urban & Fischer; 2001.
 184. Henzen. Therapie mit Glukokortikoiden: Risiken und Nebenwirkungen. *Curr Schweiz Med Forum* 2003;19:442-6.
 185. Jensen JK, Nielsen FR, Jr., Ostergard DR. The role of patient history in the diagnosis of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1994 May;83(5 Pt 2):904-10.
 186. Martin JL, Williams KS, Sutton AJ, Abrams KR, Assassa RP. Systematic review and meta-analysis of methods of diagnostic assessment for urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2006;25(7):674-83; discussion 84.
 187. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996 Aug 10;313(7053):344-6.
 188. Raab. Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose
Ergebnisse der populationsbasierten „Prävalenz der steroid-induzierten Osteoporose in Deutschland“ (PSIO-D)-Studie Berlin: Freie Universität Berlin; 2008.
 189. KBV. Darifenacin. Wirkstoff AKTUELL- Eine Information der KBV im RAHmen des § 73 (8) SGB V in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 2008.
 190. Otto. Die Primärbehandlung des frühen Mammakarzinoms- Internationale Konsensus-Konferenz St.Gallen 2009. *Schweizer Zeitschrift für Onkologie* 2009;5:16-9.
 191. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005 Dec 20;23(36):9312-8.
 192. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, et al. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 2007 Nov 20;25(33):5187-93.
 193. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stal O, Nordenskjold B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007;9(1):R7.
 194. *Medizinprodukte B-BfAu*. Tamoxifen: Wechselwirkung mit Cyp 2D6- Inhibitoren. 2010.
 195. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry* 2009 Dec;70(12):1688-97.