

Duloxetin

Et nyt præparat til patienter med urininkontinens

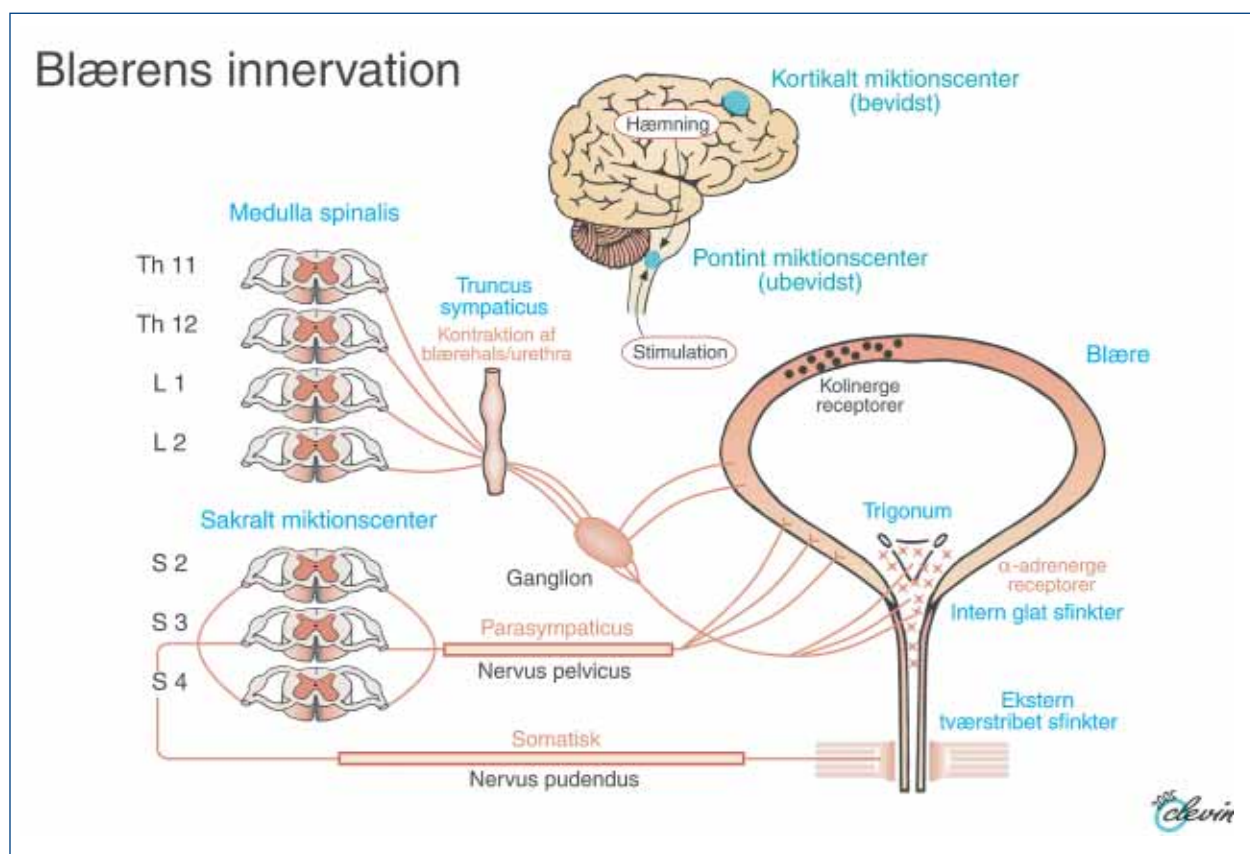
Professor Steen Walter

Odense Universitetshospital, Urologisk Afdeling L

Resume

Stress-urininkontinens er et almindeligt symptom hos mange kvinder. Lukkefunktionen omkring urinrøret er insufficient. Træning af bækkenbundsmuskulaturen kan afhjælpe nogle af generne, men ofte må kvinden opereres. Der er nu kommet et medikament, duloxetin, der øger serotonin- og noradrenalinaktiviteten, hvorved der sker en aktivering af et center i medulla spinalis, så n. pudendus' stimulation af den eksterne uretrale sfinkter øges. I kontrollerede studier er der fundet signifikant effekt på stress-inkontinenssymptomer. Der er dog beskrevet et større frafald på grund af bivirkninger i form af kvalme og træthed. Bivirkningerne er forbigående.

Urininkontinens er et symptom, der påvirker mange kvinder og en del børn og mænd. Man har vurderet, at 300.000-400.000 danskere har inkontinensproblemer i større eller mindre grad. Urininkontinens har sandsynligvis en prævalens på 35% hos kvinder og 15% hos mænd. Stress-inkontinens er altovervejende et symptom, der skyldes dårlig eller manglende lukkefunktion omkring urethra. Imperiøsitet, *urge*-inkontinens, er et symptom, der er relateret til blæren – altså reservoirfunktionen. Dette sidste symptom kan mindskes med parasympatolytika, men lokal blærelidelse, karcinom, infektion, sten, fremmedlegemer etc. skal udelukkes. Trosipium, tolterodin og solifenacin kan anvendes. Lukkefunktionsproblemet behandles med træning af bækkenbundsmuskulaturen. Der er forsøgt behandling med alfaadrenerg medicin og østrogen, men denne terapi har bivirkninger og en lille effekt. Mange kvinder med stress-inkontinens må gennemgå en operation for at blive symptomfri og kontinente.



Den centrale og perifere nerveforsyning til blæren og urethra. Onufs nucleus, der stimuleres af duloxetin, ligger i sakraldelen af medulla spinalis. En stimulation af nervus pudendus giver et øget uretralt lukketryk.

Der er nu registreret et præparat, duloxetin, med indikation: behandling af stress-inkontinens hos kvinder.

I dyrestudier har man fundet, at serotonin og noradrenalin har betydning for den nervøse kontrol af vandladningen. Serotonin undertrykker den parasympatiske aktivitet og øger den sympatiske og somatiske aktivitet på blæren med øget blærefylde og øget uretral lukkefunktion til følge. Noradrenalin har en lignende aktivitet. Duloxetin er en potent genoptagelseshæmmer af serotonin og noradrenalin, en virkning, der ligger i rygmærven. Virkningsmekanismen formodes at være en øget aktivitet i det pudendale motoriske nervecenter i sakraldelen af medulla spinalis (Onufs nucleus), som et resultat af en øget mængde 5-hydroxytryptamin (serotonin) og noradrenalin. Denne øgede aktivitet i n. pudendus skulle øge det uretrale lukketryk. Den øgede aktivitet af serotonin og noradrenalin øger blærens kapacitet ved at øge den sympatiske aktivitet, men den primære effekt af stoffet er stimulering af motoriske neuroner i n. pudendus og derved øget kontraktionen i den tværstribede uretrale muskulatur. Den øgede lukkefunktion samtidig med en øget blærekapacitet forklarer den kliniske effekt af duloxetin [1].

Den kliniske effekt er undersøgt i flere større placebo-kontrollerede undersøgelser [2-5]. Flere end 2.000 kvinder med stress-inkontinens fra hele verden er indgået i disse undersøgelser. De havde mere end fire stress-inkontinens-episoder pr. uge, syv eller færre vandladninger pr. dag og to eller færre natlige vandladninger. Ved trykmålinger i blæren var det undersøgt, at de ikke havde uhæmmede blærekontraktioner, og at de havde en blærekapacitet på mere end 400 ml. De var behandlet med placebo eller duloxetin i doser på 40 mg to gange daglig i 12 uger. Effekten af behandlingen blev bedømt med et symptomscoreskema. Placebogruppen havde en reduktion i inkontinensepisoder på 20%, mens patienterne i aktiv behandling rapporterede om en reduktion på mere end 50% i inkontinensepisoder. En signifikant effekt. Egentlig helbredelse kunne der ikke rapporteres om i disse undersøgelser, men det skyldes nok, at undersøgelserne blev baseret på symptomscoreskemaer. En del patienter udgik af studierne på grund af bivirkninger, specielt kvalme. Denne bivirkning blev anført hos ca. 20% i aktiv medicin-gruppen mod 3-5% i placebogruppen. Træthed blev angivet af henholdsvis 5% og 1%. Begge bivirkninger blev dog mindre i løbet af fire uger.

De foreliggende undersøgelser er alle af 12 ugers varighed, og langtidsresultater foreligger ikke. Dosis af duloxetin varierede, men 40 mg to gange daglig blev fundet at have den bedste terapeutiske effekt.

Dosering

Det anbefales, at duloxetin gives to gange daglig i doser på 40 mg. Virkningen indtræder efter 2-4 uger. Har der ikke været effekt efter fire, uger må patientens symptomer revurderes.

Den primære behandling af stress-inkontinens har tidligere været bækkenbundstræning, og dette bør iværksættes før eller

i hvert fald samtidig med duloxetinbehandlingen. Skal behandlingen seponeres efter mere en uges terapi tilrådes det at trappe langsomt ned for at undgå bivirkninger ved fald i serotonin og noradrenalin.

Kontraindikationer

Kontraindikationer mod duloxetin er foruden overfølsomhed for stoffet nedsat leverfunktion, graviditet og amning. Stoffet kan heller ikke gives sammen med monoaminooxidase (MAO)-hæmmere og CYPIA-2 hæmmere som f.eks. ciprofloxacin.

Interaktion

Der er interaktion mellem MAO-hæmmere og tricykliske præparater, f.eks. imipramin. Der skal udvises forsigtighed ved dosering af andre præparater, der virker centralt i centralnervesystemet herunder benzodiazepiner, barbiturater, antihistaminer og alkohol.

Bivirkninger

Bivirkningerne er kvalme, mundtørhed, træthed, søvnløshed og obstipation. Kvalmen er det mest fremtrædende symptom og forsvinder ofte efter fire uger. Det var et symptom, der gjorde, at en del af patienterne udgik af de placebokontrollerede studier.

Dosis

Der anbefales 40 mg to gange daglig.

Pris

Prisen angives til 479,20 kr. for 56 stk. (en måneds behandling) og 1.175,35 kr. for 140 stk. Der gives for nærværende ikke tilskud til præparaterne, men det kan søges individuelt. Udlevering: gruppe B.

Afsluttende bemærkninger

Patienten med urininkontinensgener bør undersøges i almen praksis med væske-vandladnings-skema i henhold til vejledende retningslinjer for urininkontinens [6]. Er stress-inkontinens et dominerende symptom, vil bækkenbundstræning være førstevalg, der kan suppleres med duloxetin 40 mg to gange daglig. Dette øger den sympatiske aktivitet omkring blæren (øget kapacitet) og omkring lukkefunktionen, hvor øget aktivitet i n. pudendus også øger den tværstribede muskulaturs funktion. Behandlingen er dog ikke uden bivirkninger, hvoraf den hyppigste er kvalme.

Korrespondance: *Steen Walter*, Urologisk Afdeling L, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: steen.walter@ouh.fyns-amt.dk, steenwalter@dadmnet.dk

Antaget: 7. marts 2005

Interessekonflikter: *Steen Walter* har skrevet ekspertudtalelse til Lægemiddelstyrelsen om duloxetin, og han har deltaget som foredragsholder i et af tre lancerings-symposier for duloxetin.

Litteratur

1. Michel MC, Peters SLM. Role of serotonin and noradrenalin in stress urinary incontinence. *BJU Int* 2004;suppl 1:23-30.
2. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:40-8.
3. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of north american women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003;170:1259-63.
4. Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG* 2004;111:1-9.
5. Millard RJ, Moore K, Rencken R et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int* 2004;93:311-8.
6. Lose G, Andersen JT, Nielsen JB et al. Udredning og behandling af urininkontinens i almen praksis. *Ugeskr Læger* 2001;163[suppl 1].

Hvorledes skal ADHD/DAMP behandles? Har vi det endelige svar?

En kritisk gennemgang af MTA-studiet

Læge Line Hansen & professor Per Hove Thomsen

Århus Universitetshospital,
Børne- og Ungdomspsykiatrisk Hospital

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) er en klinisk diagnose baseret på en række adfærds karakteristika: hyperaktivitet, impulsivitet og opmærksomhedsforstyrrelse. Epidemiologiske undersøgelser fra USA indikerer en prævalens på 3-6%, og denne høje forekomst samt det faktum, at ADHD rammer personer tidligt i livet, understreger nødvendigheden af gode behandlingsmetoder. I USA har man de seneste ti år set en markant stigning i forbruget af centralstimulerende stoffer i behandlingen af ADHD. I Danmark har vi oplevet en tilsvarende tendens med en næsten tredobling i forbruget af methylphenidat (Ritalin) fra 1.072 personer i 1997 til 2.899 i 2002 [1]. Dette har fra flere sider vakt bekymring og skabt debat, ikke mindst fordi vi i Danmark traditionelt er meget forsigtige, når det gælder medicinering af psykiske lidelser, særligt hos børn.

På baggrund af denne udvikling synes det at være relevant at gennemgå dele af den nyere forskning, der er med til at sætte dagsordenen, når det gælder behandlingen af ADHD. Denne artikel har til formål at give en beskrivelse af: »The multimodal treatment study of children with ADHD« (MTA), der med sin størrelse og omfang af mange anses for at være det mest betydningsfulde for den fremtidige behandling af ADHD [2-4].

Baggrund

MTA-studiet er sponsoreret af det amerikanske National Institute of Mental Health, NIMH, og er baseret på et samarbejde

mellem seks forskellige universitetshospitaler og centre i USA og Canada. I hidtidige studier er der påvist en kortsigtet effekt af medikamentel behandling og adfærdsterapi i behandlingen af ADHD (< 4 måneder) [2].

Ved valg af behandlingsformer i studiet fokuserede man på tre med allerede dokumenteret effekt: adfærdsterapi, medikamentel behandling med centralstimulerende stoffer og en kombination af de to. Desuden valgtes *community care* til en kontrolgruppe. Medikamentel behandling var et naturligt førstevalg, idet der forelå en ganske omfattende dokumentation for dens effekt [5]. Alligevel fandt man, at der også var plads til adfærdsterapi i behandlingen. Dette skulle ses på baggrund af, at den medikamentelle behandling ikke afhjælperte alle symptomer, der er forbundet med ADHD.

Man havde en forestilling om, at man vha. psykosociale tiltag kombineret med medicin kunne ramme en bredere vifte af symptomer og dermed være med til at ændre den dårlige fremtidsprognose, der ofte er forbundet med ADHD i form af øget kriminalitet, stofmisbrug og manglende uddannelse. Samtidig ville man teste, om der var en effekt af adfærdsterapi efter behandlingsophør, noget, som ikke er blevet påvist i behandling med medicin, og som yderligere ville fremhæve terapiens betydning [5].

Metoder og materialer

Studiet forløb over 14 måneder. I alt 579 børn diagnosticeret med ADHD (med forstyrrelse af såvel aktivitet som opmærksomhed) i alderen 7-9,9 år blev, som det fremgår af **Figur 1**, randomiseret til en af fire forskellige grupper, idet *community care* udgjorde en kontrolgruppe. Studiets udfald blev vurderet vha. en række parametre og blev rapporteret fra tre forskellige kilder, som det fremgår af **Tabel 1** [2].