

Läkemedel: duloxetine (Yentreve)
Företag: Eli Lilly
Godkänt för försäljning: 2004-08-11
Granskat: 2006-06-01

Utlåtande från Läksaks expertgrupp för obstetrik och gynekologi

Duloxetine (Yentreve) har vid ansträngningsinkontinens visat en måttlig effekt på antalet inkontinensepisoder. Läkemedlet kan eventuellt användas i kombination med bäckenbottenträning i väntan på operation samt när patienten ej vill eller kan opereras. Erfarenheter av långtidsanvändning saknas och många avbryter på grund av biverkningar. (2006-12-14)

Yentreve av måttligt värde vid ansträngningsinkontinens

Sammanfattning

Yentreve (duloxetine) är en kombinerad serotonin- (5-HT) och noradrenalin-återupptagshämmare (SNRI), det vill säga ett antidepressivt läkemedel, men är även det första preparatet med indikationen ansträngningsinkontinens.

I tre av fyra 12-veckorsstudier ses signifikanta minskningar av antalet inkontinensepisoder (IEF). I dessa studier inkluderades patienter med övervägande symptom av ansträngningsinkontinens. Signifikant förbättring av livskvaliteten (QoL) med duloxetine jämfört med placebo visas i två av tre studier. En av studierna hade dock QoL som sekundärt effektmått.

Ingen av patienterna blev helt besvärsfri med duloxetine. Placeboeffekten på IEF var i korttidsstudierna 27 – 41 procent, duloxetieffekterna var 50 – 64 %. Placeboeffekten i dessa studier har visats vara korrelerad till användningen av bäckenbottenträning.

Studieavbrott på grund av biverkningar (framför allt illamående) är betydligt vanligare med duloxetine (9 – 22 %) än med placebo (2 – 5 %). Studieavbrott av annan orsak (till exempel utebliven effekt) är i de flera av dessa studier inte specificerade. De totala studieavbrotten oavsett orsak är 25 – 31 procent för duloxetine och 8 – 13 procent för placebo. I den enda långtidsstudien hade 62 procent av patienterna slutat ta duloxetine efter 9 månader, talande för bristande upplevd nytta med behandlingen och/eller besvärande biverkningar hos flertalet patienter.

I en studie där duloxetine och bäckenbottenträning kombinerades fann man att kombinationsbehandling var signifikant bättre än enbart bäckenbottenträning vad gäller IEF. Någon skillnad i QoL sågs dock inte. Bäckenbottentränings-

programmet i studien var mindre intensivt än de som används i klinisk praxis. Detta avspeglar sig i en liten effekt på antalet inkontinensepisoder med enbart bäckenbottenträning jämfört med enbart placebo i studien.

I en långtidsstudie där även patienter med blandinkontinens (både trängnings- och ansträngningsinkontinens) deltog såg man signifikanta förbättringar av livskvalitet med duloxetin jämfört med placebo vid sex månaders, men inte efter nio månaders, behandling. Detta trots selektion av patienter som tolererat och sannolikt upplevt effekt av behandlingen (28 % studie bortfall och endast 38 % som vid studiens slut fortfarande tog det ”aktiva” läkemedlet). Patienturvalet i denna studie efterliknar, till skillnad från korttidsstudierna, mer den ovanliga patienten med inslag av även trängningsinkontinens (1/3 av inkontinenta har blandinkontinens [1]).

Duloxetinbehandling av ansträngningsinkontinenta patienter har inte eliminerat deras besvär, men har minskat antalet IEF signifikant (50-64 %) i tre av fyra korttidsstudier jämfört med placebo (27-41 %), baserat på analys enligt ”last observation carried forward” (LOCF) tekniken. Med LOCF analys inkluderas även behandlingseffekter hos patienter som slutar på grund av biverkningar. Förbättringar av QoL har visats i två av 12-veckorsstudierna men inte i långtidsstudien. Vid ett sjukdomstillstånd som kräver långa behandlingstider behövs flera långtidsstudier i jämförelse med placebo, samt jämförelser med mer intensiv bäckenbottenträning, kirurgi och gärna även mot andra antidepressiva. Jämförelser med kirurgisk behandling är speciellt viktiga eftersom goda resultat i allmänhet uppnås med kirurgi.

Bakgrund

Duloxetin (Yentreve) är ett läkemedel för behandling av kvinnor med måttlig till svår ansträngningsinkontinens [2]. Rekommenderad dos är 40 mg x 2 vid denna indikation [3]. Duloxetin är det första läkemedlet som registrerats på indikationen ansträngningsinkontinens [2]. Duloxetin finns även för indikationen depression (Cymbalta), då i lägre rekommenderad dos, 60 mg x 1 [4].

Yentreve ingår i läkemedelsförmånerna under tiden från och med 2004-11-10 till och med 2006-12-31 ”vid behandling av måttlig till svår ansträngningsinkontinens först när enbart bäckenbottenträning under sex månader inte har givit resultat och därefter alltid i kombination med fortsatt bäckenbottenträning” [5].

Ansträngningsinkontinens (ofrivilligt urinläckage vid ansträngning, hostning eller nysning) är ett tillstånd som brukar behandlas kirurgiskt och/eller med bäckenbottenträning. Med vissa operationsmetoder har man utmärkta långtidsresultat och inkontinensen kan botas hos 80 procent [1].

Den huvudsakliga orsaken till ansträngningsinkontinens är sannolikt en dålig fasthållning av urinröret på grund av svaghet i de ligament och muskler som ska hålla urinröret i normalt läge när trycket ökar. Urinläckaget uppstår när trycket på urinblåsan överstiger trycket i urinröret. Duloxetin antas utöva sin effekt via överföringen av nervimpulser till muskulaturen runt urinröret, varigenom slutningstrycket ökar.

Duloxetin är ett så kallat SNRI-preparat (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor) som hämmar återupptag av både serotonin (5-HT) och noradrenalin. I djurförsök leder förhöjda nivåer av 5-HT och noradrenalin till stimulering av pudendala nerver i urethras tvärstrimmiga muskulatur under miktionscykelns fyllnadsfas. Hos kvinnor antas en liknande effekt resultera i ökade sammandragningar i slutmuskeln, ett ökat slutningstryck i urethra och färre läckageepisoder [2].

Farmakologi

Duloxetin ges som en enantiomer (S-enantiomeren [6]). Duloxetin metaboliseras i stor utsträckning av oxiderande enzymer (CYP1A2 och det polymorfa CYP2D6) till två inaktiva huvudmetaboliter som utsöndras huvudsakligen i urinen. Baserat på in vitro-studier anses metaboliterna av duloxetin vara farmakologiskt inaktiva. Duloxetins farmakokinetik hos långsamma metaboliserare avseende CYP2D6 har inte undersökts specifikt. Begränsade data tyder på att plasmanivåerna av duloxetin är högre hos dessa patienter. Halveringstiden för duloxetin varierar från 8 till 17 timmar (medelvärde 12 timmar) [2].

Klinisk prövning

I nedan redovisade studier har man som primära effektmått använt sig av standardiserade formulär avseende både frekvens av inkontinensepisoder (Incontinence Episode Frequency, IEF) och livskvalitet (Quality of Life, QoL). QoL-formuläret som används är ett validerat, sjukdomsspecifikt instrument som utformats för patienter med inkontinens [7]. Formuläret består av 22 frågor som var och en poängsätts 1 – 5. Frågorna är indelade i undergrupper med avseende på ”undvikande och begränsande beteende”, ”psykosocial påverkan” (här ingår en fråga om patienten är deprimerad) samt ”social förlägenhet”. Skalans totala spännvidd är 0 till 100 poäng, där en högre poäng motsvarar bättre livskvalitet. Resultaten från studierna redovisas i tabellerna 1 – 3.

Ett annat livskvalitetsmått som används i studierna är ”Patient Global Impression scale” (PGI). Denna skala finns i två olika varianter: PGI-S där S står för ”severity”, svårighetsgrad och PGI-I där I står för ”improvement”, förbättring. PGI-S omfattar en enda fråga där patienten får gradera sin urinvägsfunktion på en 4-gradig skala från ”normal”, ”mild”, ”moderat” till ”svår”. Med PGI-I graderar patienten förändringen med behandling på en 7-gradig skala från ”väldigt mycket bättre” till ”väldigt mycket sämre”. Validiteten i dessa mått har testats mot IEF och QoL, varvid 50 QoL-poäng motsvarade svåra besvär av inkontinens. På liknande sätt anser sig en patient blivit ”bättre” av behandling när IEF minskar med 45 procent eller QoL-skattningen förbättrats med 6 eller 7 poäng [8].

Korttidsstudier

Norton et al. randomiserade i en 12-veckorsstudie 553 kvinnor 18 – 65 år med inkontinens (övervägande symtom av ansträngningsinkontinens) till placebo eller duloxetin 20 mg (20 mg x 1), 40 mg (20 mg x 2) eller 80 mg (40 mg x 2) [9]. Inklusionskriterierna var: ≥ 4 inkontinensepisoder per vecka, ≤ 7 dagliga

inkontinensepisoder, mindre än eller lika med 2 nattliga inkontinensepisoder, frånvaro av träningsinkontinenssymtom, blåsfyllnadskapacitet större än 400 ml och positivt hosttest. Primärt effektmått var minskning av inkontinensepisoder. Minskningen av IEF per vecka var 17 till 12 för placebo, 18 till 12 för duloxetin 20 mg/dag, 15 till 6 för duloxetin 40 mg/dag samt 18 till 8 för duloxetin 80 mg/dag. Signifikanta minskningar av IEF sågs för duloxetin 20 mg x 2 och 40 mg x 2 (tabell 1). Andelen patienter som skattade sig själva (PGI-I) som ”mycket bättre” och ”väldigt mycket bättre” var signifikant större med 40 eller 80 mg duloxetin dagligen jämfört med placebo. Studieavbrott på grund av biverkningar var 5 procent för placebo och 15 procent för duloxetin 80 mg/dag (tabell 1). Hur många som slutade på grund av utebliven effekt har inte angivits i studien. Antalet totala studieavbrott i respektive grupp redovisas inte heller i studien.

I en 12-veckorsstudie av van Kerrebroeck et al. [10] randomiserades 494 kvinnor 24 – 83 år till placebo eller duloxetin 40 mg x 2. Inklusionskriterierna var i princip desamma som i Norton et al. Minskningen av IEF var i placebogrupperna 14 till 9 och i duloxetingroupen från 13 till 7. IEF-minskningen för duloxetin var signifikant jämfört med placebo medan QoL-ökningarna i de två grupperna inte skiljde sig signifikant (tabell 1). Inte heller PGI-I-skattningen skilde sig signifikant mellan duloxetin och placebo. Däremot sågs skillnader mellan duloxetin och placebo vad avser studieavbrott på grund av biverkningar och totala studieavbrott. Betydligt fler avbröt behandlingen med duloxetin på grund av biverkningar eller annan orsak jämfört med placebo (tabell 1).

Millard et al. studerade under 12 veckor [11] 458 kvinnor 27 – 79 år med i stort sett samma inklusionskriterier som i tidigare studier. 231 fick duloxetin 40 mg x 2 och 227 fick placebo. IEF minskade från 14,7 till 7 i placebogrupperna och från 14 till 6 i duloxetingroupen ($p = 0,05$ i tabell 1). En signifikant skillnad finns dock i en subgrupp av patienter som hade 14 eller fler IEF per vecka, där IEF minskade från 22 till 13 (41 %) i placebogrupperna jämfört med 20 till 10 (50 %) i duloxetingroupen ($p = 0,022$). En signifikant förbättring av QoL sågs i duloxetingroupen jämfört med placebo (tabell 1) och signifikant fler patienter i duloxetingroupen ansåg att de blivit ”litet bättre”, ”mycket bättre” eller ”väldigt mycket bättre” (PGI-I). Studieavbrott på grund av biverkningar och totala studieavbrott var väsentligt fler för duloxetin än placebo (tabell 1). Avbrott på grund av utebliven effekt har inte angivits i studien.

I en 12-veckors studie av Dmochowski et al. [12] med 683 kvinnor 22 – 84 år jämfördes placebo med dubbelt så hög duloxetindos som den rekommenderade, 80 mg x 2. IEF minskade och QoL ökade signifikant med duloxetin jämfört med placebo (tabell 1). IEF per vecka minskade från 19 till 14 för placebo jämfört med 18 till 9 för duloxetin. Signifikant fler patienter i duloxetingroupen skattade sig själva (PGI) som förbättrade jämfört med placebo (62 % jämfört med 40 %, $p < 0,001$). Den höga dosen resulterade dock i ett stort antal studieavbrott på grund av biverkningar och även ett stort antal totala studieavbrott (tabell 1). Avbrott på grund av utebliven effekt redovisas inte i studien.

Last observation carried forward (LOCF) har använts vid ITT-analysen i tre av korttidsstudierna [10 – 12]. Detta gör att behandlingseffekterna hos patienter som slutar på grund av biverkningar inkluderas. LOCF-analyserna kan således ha förbättrat behandlingsresultaten jämfört med den verkliga ”nyttan” med

behandling hos kvinnor som står kvar på denna, speciellt i högdosstudien med många behandlingsavbrott.

Placeboeffektens storlek vid ansträngningsinkontinens har utvärderats utifrån korttidsstudierna ovan med sammanlagt 921 placebopatienter [13]. Det påvisades en tendens till mindre placeboeffekt både hos kvinnor med svårare ansträngningsinkontinenssymtom och hos dem med tidigare inkontinenskirurgi. Placeboeffekten på minskning av IEF var även mindre hos patienter som tidigare bäckenbottentränat ($p = 0,016$). Man förklarar dessa samband med att de som tidigare interagerat med kontinensvården, de som genomgått inkontinenskirurgi och bäckenbottentränat redan uttömt sina möjligheter till beteenderelaterade positiva effekter på behandlingen vilket leder till en mindre placeboeffekt. Placeboeffektens storlek på minskning av IEF var i dessa studier 27 – 41 procent (duloxetineffekten var 50 – 64 %). Vid behandling av ansträngningsinkontinens kan en stor placeboeffekt leda till en överanvändning av ”aktivt” läkemedel.

Tabell 1: Korttidsstudier (12 veckor). P-värdena är jämfört med placebo.

Studie	Antal patienter (n)	Placebo/duloxetin (dos)	Minskning i IEF (%)	Ökning av QoL (poäng)***	Studieavbrott på grund av biverkningar (%)	Studieavbrott totalt (%)
Norton et al. [9] *	n = 553	Placebo (n = 138)	41	6	5	Uppgift saknas
		20 mg x 1 (n = 138)	54 (p = 0,06)	5 (p = 0,6)	9	
		20 mg x 2 (n = 137)	59 (p = 0,002)	8 (p = 0,16)	12	
		40 mg x 2 (n = 140)	64 (p < 0,001)	9 (p = 0,03)	15	
van Kerrebroeck et al. [10]	n = 494	Placebo (n = 247)	29	4 (65 till 69)	5	9
		40 mg x 2 (n = 247)	50 (p = 0,002)	5 (67 till 72) (p = 0,127)	21,5	28
Millard et al. [11]	n = 458	Placebo (n = 231)	40	7 (58 till 65)	1,7	8
		40 mg x 2 (n = 227)	57 (p = 0,05)	10 (59 till 69) (p = 0,007)	17	25
Dmochowski et al. [12] **	n = 683	Placebo (n = 339)	27	7 (64 till 71)	4	13
		80 mg x 2 (n = 344)	50 (p < 0,001)	11 (62 till 73) (p < 0,001)	24	31

*endast minskning av IEF som primärt effektmått – QoL sekundärt effektmått. Övriga studier ovan har båda som primära effektmått

**jämför med dubbelt så hög duloxetindos än den angiven i Fass.

***samma QoL-formulär användes i alla studier där max poäng är 100.

Kombination med bäckenbottenträning

En studie med 201 kvinnor i åldrarna 18-75 utvärderar effekterna av kombinationen av duloxetin 80 mg (40 mg x 2) och bäckenbottenträning (Pelvic

Floor Muscle Training, PFMT) mot placebo-PFMT och placebo för duloxetin under 12 veckor [14]. Placebo-PFMT var en placebovariant av bäckenbottenträning av muskler som inte skulle involvera bäckenbotten. Inklusionskriterierna var ≥ 2 IEF dagligen och patienterna skulle ha symtom som domineras av ansträngningsinkontinens (ingen detrusoröveraktivitet) och ett positiv hosttest. Ingen tidigare bäckenbottenträning skulle ha förekommit. Primärt effektmått var IEF. Patienterna randomiserades till fyra olika grupper:

1. Duloxetin 80 mg + PFMT = kombinationsbehandling (n = 52).
2. Duloxetin 80 mg + placebo-PFMT = endast duloxetin (n = 52).
3. Placebo + PFMT = endast PFMT (n = 50).
4. Placebo + placebo-PFMT = ingen aktiv behandling (n = 47).

Bäckenbottenträningens resultat uppskattades på en 9-gradig skala vid studiens start och efter 12 veckor. En signifikant förbättring av bäckenbottengraderingen sågs både i kombinationsbehandlingsgruppen (ökning med 1,3) och gruppen med endast PFMT (ökning med 1,4). I subgruppen som fullföljde studien tyckte man sig se en liten skillnad mellan enbart PFMT och placebo (inget p-värde beräknat). Effekten har utvärderats hos dem som är kvar till sista besöket (besök nr 5). Studieavbrott förefaller vara vanligare i de duloxetinbehandlade grupperna (tabell 2), men det var för få patienter för att få tillräcklig power för konklusiva resultat.

Vid jämförelse av kombinationsbehandling med enbart duloxetin ($p = 0,059$) eller enbart PFMT ($p = 0,063$) sågs inga signifikanta skillnader i QoL. Avseende IEF var kombinationsbehandling bättre än enbart PFMT ($p < 0,001$) eller ingen behandling alls ($p < 0,001$), men ej jämfört med duloxetin enbart (tabell 2). LOCF-analyserna påverkas sannolikt av ett större bortfall i kombinationsbehandlingsgruppen än i placebogruppen (tabell 2). Bortfallen utgörs till stor del av studieavbrott på grund av biverkningar (duloxetingrupperna 27 % och i placebogrupperna 8 %).

Bäckenbottenträningen i denna studie pågick kortare tid än vad man i allmänhet rekommenderar och var inte lika intensiv som andra bäckenbottenprogram.

Tabell 2. Kombinationsstudie med duloxetin och bäckenbottenträning (PFMT). Resultaten är beräknade utifrån en ITT-population, Ghoniem et al. [14]. Med ingen aktiv behandling avses placebo. Siffran inom parentes anger antalet inkluderade patienter vid studiens start. Siffran före parentes anger antalet patienter som ingår i ITT-analysen.

	Antal patienter	Median IEF-minskning (%)	Median QoL-ökning (%) ^{##}	Studieavbrott totalt (%)
Kombinationsbehandling [#]	44 (52)	57,4*	13,1 \square	31
Endast duloxetin	46 (52)	56,5**	8,3	37
Endast PFMT	46 (50)	34,7	7,8	18
Ingen aktiv behandling	44 (47)	28,9	4,8	19

[#] PFMT och duloxetin

^{##} analys med LOCF, QoL sekundärt effektmått

* $p < 0,001$ jämfört med ingen aktiv behandling

** $p = 0,004$ jämfört med endast PFMT

\square $p = 0,011$ jämfört med ingen aktiv behandling

Långtidseffekter

För att utvärdera duloxetins långtidseffekter randomiserade Kinchen et al. [15] 451 kvinnor över 18 år (medelålder 53 år) med ≥ 1 inkontinensepisoder per vecka till duloxetin 40 mg x 2 eller placebo. Inklusionskriterierna i denna studie skiljer sig från tidigare då kvinnor som på grund av trängningsinkontinenssymtom inte exkluderades. 67 procent i duloxetingruppen respektive 68 procent i placebogrupperna hade dominans av ansträngningsinkontinenssymtom. Primärt effektmått var QoL med utvärdering vid 3, 6 och 9 månader. Vid utvärdering av QoL sågs vid 3 månader en tendens till skillnad ($p = 0,074$) och vid 6 månader en på marginalen signifikant skillnad ($p = 0,0497$) till duloxetingruppens fördel. Men vid 9 månader skiljde sig duloxetin och placebo inte längre ($p = 0,26$).

Signifikant fler avbröt på grund av biverkningar med duloxetin jämfört med placebo även om skillnader var mindre än i korttidsstudierna. Även totala studieavbrott var vanligare med duloxetin (tabell 3). LOCF har använts vid ITT-analys även i denna studie vilket är viktigt att påpeka eftersom det totala studiebortfallet i duloxetingruppen var 28 procent men hela 62 procent hade avbrutit läkemedelsbehandlingen vid slutet av studien.

Tabell 3. Långtidsstudie (9 månader).

Studie	Placebo/ duloxetindos	Ökning av QoL* (tidsangivelser gäller endast denna kolumn)	PGI-skala (% förbättrade)	Studieavbrott på grund av biverkningar (%)	Studie- avbrott totalt (%)	Andel med studieläke- medel vid sista besöket (%)
Kinchen et al. [15]	Placebo (n = 227)	10,2 (3 mån)	41,5	2,2	22	54
		11,1 (6 mån)				
		12,1 (9 mån)				
	40 mg x 2 (n = 224)	12,7 (3 mån)	49,1 (ns)**	8,9 ($p < 0,05$)	28	38
		14,0 (6 mån)				
		13,8 (9 mån)				

* primärt effektmått är QoL-poäng vid 3, 6 och 9 månader.

Signifikanta skillnader mot placebo sågs vid 6 månader ($p=0,0497$) men inte vid 3 eller 9 månader. Vid analys av data har LOCF använts.

** icke signifikant

Biverkningar

Enligt SPC för duloxetin (Yentreve) har säkerheten hos duloxetin utvärderats i fyra 12 veckor långa placebokontrollerade kliniska studier [9-12], som inkluderade 958 duloxetinbehandlade och 955 placebobehandlade patienter med ansträngningsinkontinens. Detta motsvarar 190 patientår med dosering 40 mg två gånger dagligen.

De vanligaste biverkningar (mycket vanliga > 1/10) är illamående, muntorrhet, trötthet, sömnlöshet och förstoppning.

Vanliga biverkningar (1/10 – 1/100): Letargi, klåda, kraflöshet, diarré, kräkningar, dyspepsi, ökad svettning, anorexi, försämrad aptit, törst, huvudvärk, yrsel, sömnhet, tremor, dimsyn, nervositet, sömnstörning, ångest, minskad libido, anorgasmi.

Mindre vanliga biverkningar (1/100 – 1/1000): utebliven libido.

Biverkningarna debuterade vanligtvis under den första behandlingsveckan. I många fall försvann symptomen efter cirka 30 dagar, men inte sällan kvarstod de allra vanligaste biverkningarna (muntorrhet, trötthet, sömnlöshet, och förstoppning) under lång tid.

Totalt avbröt 21 procent av patienterna i de kliniska studierna som behandlades med duloxetin på grund av biverkningar, jämfört med 4 procent i placebogrupper [2].

Biverkningar med miktionsstörningar och urinretention finns angivna som vanliga, mindre vanliga eller sällsynta biverkningar för andra SNRI- (venlafaxin) och SSRI- (citalopram, sertralin och fluoxetin) preparat.

Stegrade leverenzymmer har noterats i sällsynta fall och patienter med känd leversjukdom bör inte få duloxetin.

Interaktioner [3]

Försiktighet bör iaktas om duloxetin används i kombination med serotonergt potenta antidepressiva medel som SSRI-preparat, tricykliska antidepressiva som klomipramin eller amitryptilin, venlafaxin eller triptaner, tramadol och tryptofan.

Försiktighet rekommenderas med kombination med andra centralt verkande läkemedel eller substanser, inkluderande alkohol och sedativa läkemedel (bensodiazepiner, morfinliknande substanser, antipsykotika, fenobarbital, sederande antihistaminer).

Duloxetin skall inte ges tillsammans med potenta CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin och ciprofloxacin (kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av duloxetin). Försiktighet bör iaktas med kombination med läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 med snävt terapeutiskt intervall.

Graviditet/Amning [3]

Data från behandling av gravida kvinnor med duloxetin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid en lägre systemisk exponering av duloxetin än den högsta kliniska exponeringen. Risker för människa är okända. Yentreve är kontraindicerat vid graviditet.

Duloxetin och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölk hos digivande råttor. I en peri-/postnatal toxicitetsstudie på råttor sågs negativa effekter på beteende hos avkomman. Utsöndring av duloxetin och/eller dess metaboliter i human modersmjölk har inte studerats. Yentreve är kontraindicerat vid amning.

Kostnad

Tre månaders behandling med Yentreve 80 mg/dag kostar cirka 1 500 kronor (juni 2006). Yentreve ingår i läkemedelsförmånen om vissa villkor uppfylls. Se under ”Bakgrund”.

Diana Rydberg
ST-läkare

Birgitta Norstedt Wikner
Bitr.överläkare

Paul Hjemdahl
Professor

Klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Referenser

1. Norton P and Brubaker L. Urinary incontinence in women. *Lancet*. 2006;367(9504):57-67.
2. Läkemedelsverket. Yentreve. Läkemedelsmonografi. Hämtat från www.mpa.se oktober 2005.
3. Yentreve. Produktresumé. Hämtat från www.fass.se oktober 2005.
4. Cymbalta. Produktresumé. Hämtat från www.fass.se oktober 2005.
5. Läkemedelsförmånsnämnden. Begränsad subvention för Yentreve, Beslut 2004-11-10. Hämtat från www.lfn.se oktober 2005.
6. Liu H, Hoff BH and Anthonsen T, Chemo-enzymatic synthesis of the antidepressant duloxetine and its enantiomer. *Chirality*. 2000;12(1):26-9.
7. Patrick DL, Martin ML, Bushnell DM, Yalcin I, Wagner TH, Buesching DP. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology*. 1999;53(1):71-6.
8. Yalcin I and Bump RC. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):98-101.
9. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I and Bump RC; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(1):40-8.
10. van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, Slack M, Wyndaele JJ, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. *BJOG*. 2004;111(3):249-57.
11. Millard RJ, Moore K, Rencken R, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine UI Study Group. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. *BJU Int*. 2004;93(3):311-8.
12. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol*. 2003;170(4 Pt 1):1259-63.

13. Yalcin I and RC Bump. The effect of previous treatment experience and incontinence severity on the placebo response of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;191(1):194-7.
14. Ghoniem GM, Van Leeuwen JS, Elser DM, Freeman RM, Zhao YD, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine/Pelvic Floor Muscle Training Clinical Trial Group. 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;173(5):1647-53.
15. Kinchen KS, Obenchain R and Swindle R. Impact of duloxetine on quality of life for women with symptoms of urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2005;16(5):337-44.