

Radikal Prostatektomi Sonrası Görülen Stres Üriner İnkontinansda Duloksetinin Etkinliği

Eyyüp Sabri Pelit¹, M. Cenk Gürbüz²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Medistate Kavacık Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) stres üriner inkontinansı detrusor kasında aktivite artmaksızın, intravezikal basıncın üretra basıncını aşmasıyla ortaya çıkan idrar kaçırma şekli olarak tanımlar. Post-prostatektomi sonrası üriner inkontinans oluşumu, yaşam kalitesi ve psikolojiyi ciddi derecede bozan bir rahatsızlıktır. Radikal prostatektomi sonrası bu oran %2 ile %66 arasında bildirilmiştir. Duloksetin kadın stres inkontinansında uzun yıllardır kullanılmakta ve onay almış bir moleküldür. Duloksetin rabdosfinkterin kasılmasını sağlayan pudental sinirin afferent nöronlarının orijin aldığı sakral kökteki Onuf nükleusda serotonin-noradrenalin geri alımını inhibe ederek bu aminlerin ortamdaki konsantrasyonunu artırır ve böylece pudental sinire daha fazla uyarı iletilerek üretral kapanma basınçlarını arttırıp kontinansa fayda sağladığı kanıtlanmıştır. Post-prostatektomi inkontinansda ise duloksetin kullanımı günlük ped sayısında azalma sağladığı, inkontinans yaşam kalitesi sorgulama (I-QoL) skorlarını artırdığı ve hastaların bir kısmında tam kuruluk sağladığı gösterilmiştir. Günümüzde post-prostatektomi inkontinansda halen endikasyon dışı (off-label) olarak kullanılan duloksetin için yüksek hasta sayısına sahip, uzun süre takipli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Post-prostatektomi inkontinans, duloksetin

Giriş

Üriner inkontinans, ICS (Uluslararası Kontinans Topluluğu) tarafından istemsiz olarak idrar kaçırma olarak tanımlanmıştır (1). Klinik olarak urge tip (ani sıkışma hissi ile olan istemsiz idrar kaçağı), stres tip (efor, hapşırma, öksürük ve gülme ile olan istemsiz idrar kaçağı) ve mikst tip (urge ve stres birlikteliği) olarak 3 grubu ayrılmıştır (2,3). Prostatın anatomik detaylarının öğrenilmesi, robotik cerrahinin yaygınlaşmasına rağmen serilerde radikal prostatektomi sonrası erken dönem stres inkontinans oranları %0,8 ile %87 arasında değişmektedir (4-7). Radikal prostatektomi sonrası genel olarak bakıldığında %33 hastada değişik şiddette stres üriner inkontinans görülmektedir (6,8,9). Litaratürdeki farklılıkların en büyük nedeni operasyon teknikleri ve inkontinans devam etme süresi arasındaki standardizasyon olmamasından kaynaklanmaktadır. Örneğin Donnellan ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, postoperatif 3. ayda

hastaların ped testinde %18 hafif, %14 orta, %4 ciddi inkontinans görülürken, 12. aydaki ped testinde %6 hafif, %6 orta, %4 ciddi inkontinans saptanmıştır.

Patogenezinde mesane boynu disfonksiyonu, eksternal sfinkterin mekanik ve/veya sinirsel hasarı ve detrusor instabilitesi ile alakalı olduğu düşünülmektedir (11,12). Bunlara ek olarak fonksiyonel üretral uzunluğunun da kontinansa katkısı olduğu bilinmektedir (13). Preoperatif (yaş, kontinans durumu), peroperatif (cerrahi teknik, cerrah tecrübesi), postoperatif faktörler kontinans üzerine etkilidir. Pelvik anatominin daha iyi tanımlanması ve cerrahi tekniğin iyileştirilmesi ile postoperatif inkontinans daha az görülmektedir (14-17).

Postprostatektomi inkontinans işeme günlüğü, ped testi veya sorgulama formları (ICIQ-kısa form) ile teşhis edilebilir (18-20). Tam idrar analizi, artık idrar bakısı laboratuvar testleri bakımından öneri derecesi A olarak bildirilmiştir.

Komplike hastalarda yardımcı tetkik olarak ürodinami veya üretroskopi düşünülebilir.

İlk basamak tedavide sıvı kısıtlaması, zamanlı işeme, mesane iritasyonlarından uzaklaşma gibi davranış tedavileri önerilmektedir. Beraberinde pelvik taban egzersizi (PTE) uygulanabilir. Bir yılı aşan ve Stamey sınıflamasına göre orta-ciddi stres inkontinansı olan hastalarda sling, ayarlanabilir sling, artifisyonel üriner sfinkter gibi daha invaziv cerrahi girişimler önerilmektedir (9,21). Avrupa Üroloji Kılavuzu postprostatektomi inkontinans önerilerinde duloksetine yer vermemiştir (Tablo 1) (22). Konservatif-cerrahi tedavi gibi iki uç yöntem arasındaki boşluğu doldurmak için kadın stres inkontinansında kullanılan serotonin-noradrenalin gerilim inhibitörü (SNRI) olan duloksetin, postprostatektomi stres inkontinans tedavisinde endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır.

Duloksetin: Etki Mekanizması

Mesane dolumu esnasında parasempatik (PSM) sistem aktive olur. Kontinansı sağlamak için sakral sistemden çıkan sinirsel uyarılar PSM sistem ile mesane detrusor kasını gevşetirken sakral Onuf nükleusundan çıkan uyarılar pudental sinir aracılığıyla external üriner sfinkteri kasarak kapalı tutar böylece mesane detrusor kası gevşek olarak mesane düşük basınçta dolarken external sfinkter kapalı tutularak kontinans sağlanmış olur. Pudental sinir aktivitesi sakral onuf nükleusundaki serotonerjik ve noradrenarjik nörotransmitterlerin etkisi ile olur (23). Duloksetin Onuf nuklesusunda serotonin-noradrenalin geri alımını inhibe ederek bu aminlerin konsantrasyonunu artırır böylece pudental sinir aktivitesi artarken üretral kapanma basıncında yükselmektedir (Resim 1).

Tartışma

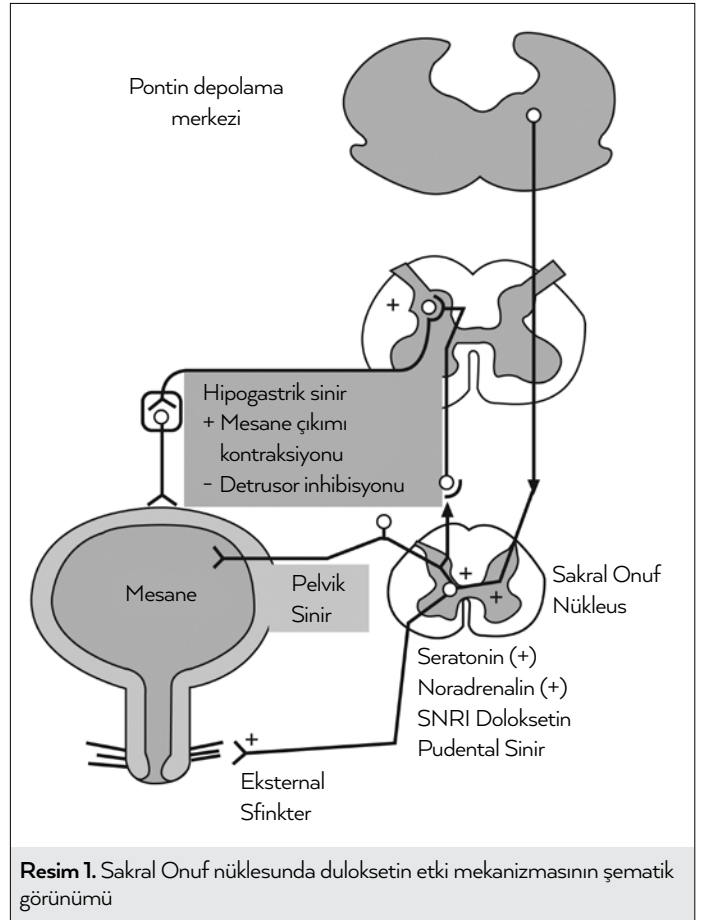
Avrupa Üroloji Kılavuzu hafif-orta şiddetteki erkek inkontinansında ayarlanabilir veya fix erkek sling, orta-ciddi derecede idrar kaçırmayı olan hastalara ise artifisyonel üriner sfinkteri önermektedir (24,25). Günümüzde erkek stres inkontinans tedavisinde kullanılacak onaylanmış ilaç tedavisi bulunmamaktadır. Ancak operasyon istemeyen hafif-orta derecede stres tip idrar kaçırmayı olan kadınlarda serotonin-noradrenalin reuptake inhibitörü olan duloksetin kullanılmaktadır (26).

Güncel literatürde postprostatektomi stres inkontinansında duloksetin etkinliğini inceleyen 7 klinik çalışma mevcuttur. Bunların 3 tanesi randomize çalışmadır. (Tablo 2) Bu konuda ilk klinik çalışma; Schlenker ve ark. (27) yaptıkları 15 radikal prostatektomi (RP) ve 5 radikal sistoprostektomi+orto-

Tablo 1. Avrupa Üroloji Derneği Üriner İnkontinans Kılavuzu 2014 (22)

Öneriler	Öneri derecesi
Bulking ajanları yalnızca hafif PPI için iyi seçilmiş vakalarda uygula (orta ve şiddetli PPI vakalarında uygulama)	C
Fiks slingler hafif ve orta PPI için önerilmektedir	B
Daha önce RT, üretral darlık cerrahisi geçirenleri fiks slinglerin kötü sonuçlanabileceği konusunda uyar	C
Konservatif tedaviye cevap alınamayan 6 aydan daha uzun süren* orta ve şiddetli PPI için AUS öner	B
Deneyimli merkezlerde bile AUS ve ACT (yapay kompresyon cihazı) takılacak hastaları tekrarlayan revizyonlar ve mekanik sorunlar için uyar	C
ProACT cihazı pelvik RT alanlar için önerme	C

PPI: postprostatektomi inkontinans; RT: radyoterapi; AUS: artifisyonel üriner sfinkter



topik mesane sonrası görülen stres inkontinans hastalarında kateter çekilmesini takiben 3 hafta sonra ortalama 9,4 hafta (1-35 hafta) duloksetin 40 mg 2x1 tedavisi verdikleri çalışmadır. Bu çalışmada günlük kullanılan ped sayısı 8'den 4'e düşmüş, inkontinans %83 oranında azalma ve %35 hasta da tam kuruluk sağlanmıştır. Filocamo ve ark. (21) yaptıkları

Tablo 2. Post-prostatektomi inkontinansda duloksetin ile yapılmış klinik çalışmalar

Yazar-yıl	Hasta sayısı	Hasta grubu-Çalışma dizaynı	Tedaviye başlama zamanı	Tedavi süresi	Sonuçlar
Schlenker ve ark. 2006 (27)	15 RP % RS	Prospektif, vaka-kontrol	Kateter çekildikten 3 hafta sonra	9 hafta	Günlük kullanılan ped sayısında anlamlı azalma (8-4), inkontinans %83 oranında azalma %35 hasta tam kuruluk
Filocamo ve ark. 2007 (21)	112 RP	Prospektif, randomize, tek kör PTE/PTE+Duloksetin	Kateter çekildikten 10 gün sonra	16 hafta	16 hafta takip sonrasında sadece PTE ile %51,9 tam kuruluk, PTE+duloksetin grubunda %78 tam kuruluk
Fink ve ark. 2007 (28)	49 RP, 7 TUR-P	Prospektif, vaka-kontrol	Postoperatif 3-6 ay sonra	4 hafta	Günlük kullanılan ped sayısı 3,3'ten 1,5'e gerilemiş, 14 hastada tam kuruluk sağlanmıştır
Cornu ve ark. 2010 (29)	31 RP	Prospektif, randomize, plasebo kontrol Duloksetin/Plasebo	Postoperatif 1 yıl sonra	12 hafta	12 haftalık takipte inkontinans ataklarında duloksetin kullanan grupta anlamlı derecede azalma izlenmiştir
Collado Serra ve ark. 2010 (30)	68 RP	Prospektif, vaka-kontrol	Postoperatif 1 yıl sonra	9 ay	9 aylık takip sonrasında %57 hastanın günlük ped kullanımı düşmüştür, totalde hastaların %84'ünde etkili olduğu görülmüştür
Neff ve ark. 2013 (31)	94 RP	Retrospektif	Postoperatif 19 ay sonra	4 hafta	1 aylık kullanımdan sonra hastaların %54'ü günlük ped kullanımının %50 oranında azaldığını ifade etmişlerdir
Alan ve ark. 2014 (32)	58 LRP	Prospektif randomize PTE/PTE +duloksetin	Kateter çekildikten 3 hafta sonra	12 ay	3. 6. ve 9. aylarda sadece PTE alan grupta ped sayısında azalma oranları %25, %48, %72 iken PTE +duloksetin grubunda %56, %67, %74 olarak saptanmıştır

RP: radikal prostatektomi; PTE: pelvik taban egzersizleri; TUR-P: transüretal prostat rezeksiyonu; LRP: laparoskopik radikal prostatektomi

randomize kontrollü çalışmada ise 102 postprostatektomi stres inkontinansı olan hastayı PTE ve PTE+duloksetin olmak üzere 2 gruba randomize etmişlerdir. 16 haftalık takip sonucunda, inkontinans yaşam kalitesi sorgulamalarında ve inkontinans epizodlarında duloksetin alan grupta anlamlı derecede iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Ancak ilaç kesildikten 4 hafta sonra (20. hafta kontrolü) sadece PTE alan grupta inkontinans epizodları daha az görülmüştür. Buna neden olarak ise duloksetinin ve PTE inkontinans mekanizmasında farklı terapötik hedeflerinin olduğu düşünülmüştür.

Fink ve ark. (28) serilerinde hastalara ilk 3-6 ay sadece PTE önermişler sonrasında duloksetin 2x40 mg başlamışlar ve ped sayısındaki azalma ile hastalarını takip etmişlerdir. Bu çalışmada 56 hastadan 14'ü tam kuru 18 hasta ise sadece 1 ped/gün kullanımı sağlamıştır. Literatürdeki en değerli çalışmalardan biri olan Cornu ve ark. (29) yaptıkları çift kör randomize çalışmada, 31 RP sonrası inkontinansı olan hasta plasebo ve duloksetin olarak 2 gruba randomize edilmiştir. Duloksetin alan grupta 12 haftalık takipte yaşam kalitesi, inkontinans epizodlarında, 1 saatlik ped testinde plasebo alan gruba göre anlamlı derecede farklılık gözlenmiştir. Bu çalışmada duloksetinin özellikle inkontinans epizodlarını önleme-

de plaseboya üstünlüğü 4. haftadan sonra başladığı gösterilmiştir. Collado Serra ve ark. (30) 68 RP sonrası inkontinans hastasını 80 mg duloksetin vererek 3. 6. ve 9. aylarda takip etmişlerdir. Yaşam kalitesinde ve günlük kullanılan ped sayısında azalmada en anlamlı etki 3. ayda ortaya çıkmıştır. Takiplerde günlük kullanılan ped sayısı dahada azalmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

2013 yılında yapılan diğer bir çalışmada hafif-orta derecede idrar kaçırması (≤ 5 ped/gün) olan 94 postprostatektomi inkontinans hastası çalışmaya dahil edilmiş ve 1 ay süreyle 60 mg duloksetin tedavisi sonrası yaşam kalitesi skorlarında, tatmin skorlarında ve günlük ped kullanımında anlamlı derecede iyileşme olduğu görülmüştür. Hastaların %54'ünde günlük ped kullanımının yarı yarıya azaldığı gözlemlenmiştir (31). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise laparoskopik radikal prostatektomi sonrası inkontinansı olan 60 hasta duloksetin ve PTE+duloksetin olmak üzere 2 gruba randomize edilmiştir. Bir yıl boyunca 3 ay ara ile takip edilen hastalarda PTE+duloksetin alan grup ped sayısı, ped ağırlığı ve ICIQ-SF sorgulamalarında sadece PTE alan gruba göre üstün bulunmuştur. İlk grupta 1 hasta, sadece PTE alan grupta ise 4 hastada tam kuruluk hali sağlanamamıştır (32).

Tablo 3. Duloksetinin yan etki profili (29)

Yan Etki	Duloksetin (n: 16)	Plasebo (n: 15)
Yorgunluk	8 (%50)	2 (%13)
Terleme	4 (%25)	3 (%20)
Uykusuzluk	4 (%25)	1 (%7)
Libido kaybı	3 (%19)	1 (%7)
Kabızlık	2 (%13)	1 (%7)
Bulantı	2 (%13)	1 (%7)
İshal	2 (%13)	1 (%7)
Ağız kuruluğu	1 (%6)	-
İştahsızlık	1 (%6)	-

n: hasta sayısı

Bahsedilen çalışmalarda duloksetin 20/30 mg 2x1 doz ile başlanıp daha sonra 40/60 mg 2x1 doza çıkılması yan etki profilini azaltmak için önerilmiştir. Duloksetine bağlı en sık yan etki kusma (%22-64), yorgunluk (%14), ağız kuruluğu (%12), uykusuzluk (%14), kabızlık (%9) olarak rapor edilmiştir. Çalışmalarda yan etkilerinden dolayı tedaviyi bırakma oranları %2-30 arasında değişmektedir (Tablo 3) (21,27,29,30,33). Yüksek bırakma oranları nedeni ile hastalara tedavi başlanmadan önce bu tedavinin endikasyon dışı olduğu ve yüksek yan etki profilinin olduğundan bahsedilmelidir.

Serilerdeki inkontinans tanımı, operasyon sonrası ilaca başlama zamanı, tedavi-takip süreleri ve hasta takiplerinde kullanılan parametrelerin tüm çalışmalarda farklı olduğu, standardizasyonun olmadığını görmekteyiz. Filocamo ve ark. (21), Schlenker ve ark. (27) ve Alan ve ark. (32) kateter çekildikten 3 hafta sonra tedaviye başlarken, Cornu ve ark. (29), Collado Serra ve ark. (30) ve Neff ve ark. (31) en az 1 yıl beklemeyi önermektedirler. Fink ve ark. (28) ise en az 3-6 ay PTE egzersizi önerdikten sonra devam eden inkontinansı olan hastaları çalışmasına dâhil etmiştir. Bu yazarların ortak görüşü 1 yıl boyunca beklemekteki asıl amaç bazı hastalardaki kontinansın kendiliğinden geri dönüşünü beklemek ve duloksetinin bu mekanizma üzerine etki etmemesini sağlamaktır. Bu çalışmalardaki hasta seçim kriterleri arasındaki farklılıklar ilaç etkinliğini karşılaştırmada en büyük zorluğu çıkarmaktadır. Örneğin Cornu ve ark. (29) inkontinans tanımı olarak haftada 7-28 ped kullanan hastaları çalışmaya dâhil ederken Neff ve ark. (31) 5 ped ve daha az kullananları çalışmalarına dâhil etmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise inkontinans şiddetinden bahsedilmemiştir. Yayınlarda hasta takip süreleri (4 hafta-12 ay) ve tedavi süreleri arasında uyumsuzluk söz konusudur dolayısıyla ne kadar süre ile tedaviye devam edil-

meli ve ne zaman tedaviye başlanmalı gibi sorulara literatür cevap verememektedir. Bu nedenle yüksek hasta sayısı olan çoklu merkezli plasebo kontrollü randomize ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Cerrahi tekniklerin ve ekipmanın gelişmesine rağmen yüksek volümlü merkezlerde bile postprostatektomi inkontinans oranları %1-3 oranında görülmektedir. Güncel literatür ve kılavuzlar başlangıç aşamasında tedavi yönetimi için; davranış tedavisi, PTE, biofeedback önermektedir. Şiddetli ve uzun süreli inkontinans ise cerrahi tedaviler önerilmektedir. Duloksetin yüksek yan etki profiline sahip olmasına rağmen çalışmalardaki başarı oranları, planlanan cerrahi girişime negatif etkisinin olmaması nedeni ile inkontinans cerrahisi istemeyen veya kontraendikasyonu olan hastalarda PTE ile kombin edilerek alternatif bir tedavi yöntemi olabilir.

Kaynaklar

- Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S, Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol 2000; 53: 1150-7. [CrossRef]
- Lose G. The burden of stress urinary incontinence. Eur Urol Suppl 2005; 4: 5-10. [CrossRef]
- Lapitan MC, Cody DJ, Grant AM. Open retropubic colposuspension for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD002912. [CrossRef]
- Augustin H, Pummer K, Daghofer F, Habermann H, Primus G, Hubner G. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. Eur Urol 2002; 42: 112-7. [CrossRef]
- Burkhard FC, Kessler TM, Fleischmann A, Thalmann GN, Schumacher M, Studer UE. Nerve sparing open radical retropubic prostatectomy--does it have an impact on urinary continence? J Urol 2006; 176: 189-95. [CrossRef]
- Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, et al. Five-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. J Urol 2005; 173: 1701-5. [CrossRef]
- Rudy DC, Woodside JR, Crawford ED. Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. J Urol 1984; 132: 708-12.
- Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. J Urol 1999; 162: 433-8. [CrossRef]
- Imamoglu MA, Tuygun C, Bakirtas H, Yiğitbasi O, Kiper A. The comparison of artificial urinary sphincter implantation and endourethral macroplastique injection for the treatment of postprostatectomy incontinence. Eur Urol 2005; 47: 209-13. [CrossRef]

10. Donnellan SM, Duncan HJ, MacGregor RJ, Russell JM. Prospective assessment of incontinence after radical retropubic prostatectomy: objective and subjective analysis. *Urology* 1997; 49: 225-30. [\[CrossRef\]](#)
11. Foote J, Yun S, Leach GE. Post-prostatectomy incontinence. Pathophysiology, evaluation, and management. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 229-41.
12. Khan Z, Mieza M, Starer P, Singh VK. Post-prostatectomy incontinence. A urodynamic and fluoroscopic point of view. *Urology* 1991; 38: 483-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Ravery V. How to preserve continence after radical prostatectomy. *Eur Urol Suppl* 2005; 4: 8-11. [\[CrossRef\]](#)
14. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996; 156: 1707-13. [\[CrossRef\]](#)
15. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 744-8. [\[CrossRef\]](#)
16. van der Horst C, Naumann CM, Al-Najaar A, Seif C, Stübinger SH, Jünemann KP, et al. Etiology and pathophysiology of male stress incontinence. *Urologe A* 2007; 46: 233-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55: 58-61. [\[CrossRef\]](#)
18. Seckiner I, Yesilli C, Mungan NA, Aykanat A, Akduman B. Correlations between the ICIQ-SF score and urodynamic findings. *Neurourol Urodyn* 2007; 26: 492-4. [\[CrossRef\]](#)
19. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardization subcommittee of the international continence society. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 116-26. [\[CrossRef\]](#)
20. Abdel-fattah M, Barrington JW, Youssef M. The standard 1-hour pad test: does it have any value in clinical practice? *Eur Urol* 2004; 46: 377-80. [\[CrossRef\]](#)
21. Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, Cecconi F, Marzocco M, Tosto A, et al. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2005; 48: 734-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Lucas MG (chair), Bedretdinova D, Bosch JLHR, Burkhard F, Cruz F, Nambiar AK, et al. Guidelines on Urinary incontinence. *EAU Guideline* 2014.
23. Boy S, Reitz A, Wirth B, Knapp PA, Braun PM, Haferkamp A, et al. Facilitatory neuromodulative effect of duloxetine on pudendal motor neurons controlling the urethral pressure: a functional urodynamic study in healthy women. *Eur Urol* 2006; 50: 119-25. [\[CrossRef\]](#)
24. Silva LA, Andriolo RB, Atallah AN, da Silva EM. Surgery for stress urinary incontinence due to presumed sphincter deficiency after prostate surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 27: CD008306. [\[CrossRef\]](#)
25. Bauer RM, Soljanik I, Füllhase C, Karl A, Becker A, Stief CG, et al. Mid-term results for the retroluminal transobturator sling suspension for stress urinary incontinence after prostatectomy. *BJU Int* 2011; 108: 94-8. [\[CrossRef\]](#)
26. Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z, Grant A, N'Dow J. Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol* 2007; 51: 67-74. [\[CrossRef\]](#)
27. Schlenker B, Gratzke C, Reich O, Schorsch I, Seitz M, Stief CG. Preliminary results on the off-label use of duloxetine for the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy or cystectomy. *Eur Urol* 2006; 49: 1075-8. [\[CrossRef\]](#)
28. Fink KG, Huber J, Würnschimmel E, Schmeller NT. The use of Duloxetine in the treatment of male stress urinary incontinence. *Wien Med Wochenschr* 2008; 158: 116-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Cornu JN, Merlet B, Ciofu C, Mouly S, Peyrat L, Sèbe P, et al. Duloxetine for mild to moderate postprostatectomy incontinence: preliminary results of a randomised, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011; 59: 148-54. [\[CrossRef\]](#)
30. Collado Serra A, Rubio-Briones J, Puyol Payás M, Iborra Juan I, Ramón-Borja JC, Solsona Narbón E. Postprostatectomy established stress urinary incontinence treated with duloxetine. *Urology* 2011; 78: 261-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Neff D, Guise A, Guralnick ML, Langenstroer P, See WA, Jacobsohn KM, et al. Duloxetine for the treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence. *Can Urol Assoc J.* 2013; 7: E260-2. [\[CrossRef\]](#)
32. Alan C, Eren AE, Ersay AR, Kocoglu H, Basturk G, Demirci E. Efficacy of Duloxetine in the Early Management of Urinary Continence after Radical Prostatectomy. *Curr Urol* 2015; 8: 43-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Chapple CR. Duloxetine for male stress incontinence. *Eur Urol* 2006; 49: 958-60. [\[CrossRef\]](#)