Ausgabe 04/2011

KBV

Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT
ONLINE UNTER: HTTP://AIS.KBV.DE

Silodosin

KBV - Fortbildung
CME 2 Punkte
http://ais.kbv.de

Silodosin (Urorec®) zeigt im Vergleich zu anderen Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten (Alphablockern) keine bessere Wirksamkeit, im Nebenwirkungsprofil zeigen sich jedoch mehr Ejakulationsstörungen. Die höheren Kosten von Silodosin gegenüber anderen Alphablockern rechtfertigen daher eine Verordnung von Silodosin nur in Einzelfällen bei den Patienten, bei denen sich unter der Therapie mit anderen in ihrer Langzeitsicherheit besser untersuchten und in ihrem UAW-Profil günstigeren Alphablockern (Alfuzosin, Tamsulosin) keine Verbesserung der LUTS (lower urinary tract symptoms) einstellt.

Indikation

Behandlung der Anzeichen und Symptome einer benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Die Arzneimitteltherapie des benignen Prostatasyndroms (BPS) richtet sich nach dem Therapieziel, welches sich aus der Basisdiagnostik ergibt. Therapieziel kann die Reduktion der störenden Symptome sein, hierfür werden vorwiegend die Alphablocker eingesetzt. Ein anderes Ziel kann die Hemmung der BPS-Progression sein. Allerdings haben Alphablocker auf Progressionsparameter wie die Prostatagröße oder das Risiko eines akuten Harnverhaltes verglichen mit Placebo langfristig keinen Einfluss (1).

- Alphablocker haben keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die statische Komponente der benignen Prostataobstruktion (BPO), eine klinisch relevante Abnahme der urodynamisch gemessenen BPO wurde bisher nicht konsistent gezeigt. Sie sind aber zur Symptomreduktion und symptomatischen Progressionshemmung bei Patienten mit BPS geeignet (Evidenzstufe 1a, Empfehlungsgrad A). Bei adäquater Dosierung (siehe Tabelle Kosten) sind alle Alphablocker ähnlich wirksam (1;2). Charakteristisch für alle Alphablocker ist die Dosisabhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkung.

- Der vergleichsweise teurere Alphablocker Silodosin bringt keinen Zusatznutzen für die Therapie des BPS, im Vergleich zu anderen Alphablockern zeigten sich mehr Ejakulationsstörungen (retrograde Ejakulationen 14 % vs. 2 % im Vergleich zu Tamsulosin) (3). Die höheren Kosten von Silodosin gegenüber anderen Alphablockern rechtfertigen daher eine Verordnung von Silodosin nur in Einzelfällen bei den Patienten, bei denen sich unter der Therapie mit anderen in ihrer Langzeitsicherheit besser untersuchten und in ihrem UAW-Profil günstigeren Alphablockern (Alfuzosin, Tamsulosin) keine Verbesserung der LUTS (lower urinary tract symptoms) einstellt.

Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben[1]	Dosis pro Tag[2]	Kosten pro Jahr [€][3]
Alphablocker				
Silodosin	Urorec® 8 mg Hartkapseln	8 mg	1 x 8 mg	283,57
Alfuzosinhydrochlorid	Generikum, Retardtabletten	7,5 mg	2 x 5 mg 1 x 10 mg	209,09 92,82
Doxazosin	Generikum, Tabletten	6 mg	1 x 2 – 4 mg	81,58 – 90,12
Tamsulosinhydrochlorid	Generikum, Retardkapseln	0,4 mg	1 x 0,4 mg	75,66
Terazosin	Generikum, Tabletten	5 mg	1 x 5 – 10 mg	98,55 – 111,14

Stand Lauertaxe: 01.04.2011
[1]Nach (4); [2]Dosierung gemäß Fachinformation; [3]Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Wirkungsweise

Silodosin ist ein Alpha-1A-Adrenorezeptor-Antagonist (Alphablocker). Eine Blockade der Alpha-1A-Adrenorezeptoren in der menschlichen Prostata, der Harnblase, im Blasenhals, in der Prostatakapsel und in der prostatischen Harnröhre bewirkt eine Entspannung der glatten Muskulatur dieser Gewebe und damit eine Verminderung des Blasenauslasswiderstands, ohne dabei die Kontraktilität des glatten Detrusormuskels zu beeinträchtigen. Dies führt zu einer Verbesserung der mit einer benignen Prostatahyperplasie assoziierten irritativen Symptome (lower urinary tract symptoms, LUTS). Silodosin wird in großem Umfang durch Glucuronidierung (UGT2B7), Alkohol- und Aldehyddehydrogenase sowie Oxidation (hauptsächlich CYP3A4) metabolisiert. Der Hauptmetabolit, ein Glucuronidkonjugat von Silodosin, für den eine In-vitro-Wirksamkeit nachgewiesen wurde, besitzt eine Halbwertszeit von 24 Stunden und erreicht viermal so hohe Plasmakonzentrationen wie Silodosin. Silodosin wird hauptsächlich in metabolisierter Form ausgeschieden, vorwiegend über die Fäzes und den Urin. Im Urin liegen nur sehr geringe Konzentrationen des unveränderten Wirkstoffs vor (3;5).

Wirksamkeit

In zwei für die Zulassung relevanten placebokontrollierten Studien erhielten 461 bzw. 462 Patienten mit mittelschweren bis schweren Symptomen einer BPH (International Prostate Symptom Score, IPSS) Silodosin 8 mg oder Placebo. Jeweils 416 Patienten beendeten die Studie. In beiden Studien kam es nach 12-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Silodosin zu einer stärkeren Verbesserung des IPSS-Gesamtscores im Vergleich zu den Patienten unter Placebo (6,5 vs. 3,6; $p < 0{,}001$ bzw. 6,3 vs. 3,4; $p < 0{,}001$). In einer weiteren Studie erhielten 371 Patienten 8 mg Silodosin, 376 Patienten 0,4 mg Tamsulosin und 185 Patienten Placebo. Gegenüber dem Ausgangswert verbesserte Placebo den IPSS-Gesamtscore um 4,7, Tamsulosin um 6,7 (vs. Placebo $p < 0{,}001$) und Silodosin um 7,0 (vs. Tamsulosin Nicht-Unterlegenheit, vs. Placebo $p < 0{,}001$) (3;5).

Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (3;5)*

- Kontraindikationen
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
  - Da die BPH und Prostatakarzinome die gleiche Symptomatik aufweisen und gleichzeitig vorkommen können, sollte bei Patienten mit einer mutmaßlichen BPH vor Einleiten der Therapie mit Silodosin das Vorliegen eines Prostatakarzinoms durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen werden.
  - Bei Patienten, die gleichzeitig oder in der Vorgeschichte mit Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten behandelt wurden, kann während einer Kataraktoperation ein intraoperatives Floppy-Iris-Syndrom (eine Variante des Small-Pupil-Syndroms) auftreten und während der Operation zu Komplikationen führen. Ein bis zwei Wochen vor der Kataraktoperation ist die Behandlung mit Silodosin zu unterbrechen. Die Therapie mit Silodosin bei Patienten zu beginnen, bei denen eine Kataraktoperation geplant ist, wird nicht empfohlen
  - Die Begleitmedikation zur Therapie der Hypertonie (Diuretika, Beta-Adrenozeptor-Antagonisten, ACE-Hemmer oder Kalziumkanalantagonisten) kann bei einigen Alphablockern zur Verstärkung der kardiovaskulären Nebenwirkungen führen. Bei Patienten mit BPS und Alphablocker-Therapie ist die gleichzeitige Verabreichung anderer Alphablocker zur Hypertoniebehandlung kontraindiziert.

- Wechselwirkungen
  - Silodosin wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Anwendung mit hoch wirksamen CYP3A4-Hemmern (wie Ketoconazol, Itraconazol oder Ritonavir) wird nicht empfohlen.
  - Silodosin ist ein Substrat für P-Glykoprotein. Arzneimittel, die diese Enzyme und Transporter hemmen (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Verapamil, Nifedipin) oder anregen (z. B. Johanniskraut, Dexamethason und Phenytoin), können die Konzentration von Silodosin und seinem aktiven Metaboliten im Plasma beeinflussen.
  - Bei Patienten, die gleichzeitig Silodosin und einen PDE-5 Hemmer (z. B. Tadalafil) erhalten, sollten auf mögliche Nebenwirkungen wie Orthostase oder Schwindel hin überwacht werden.

Nebenwirkungen	
sehr häufig (≥ 1/10)	retrograde Ejakulation, Anejakulation
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Schwindel, orthostatische Hypotonie, Nasenverstopfung, Diarrhoe
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	verminderte Libido, Übelkeit, Mundtrockenheit, erektile Dysfunktion
Häufigkeit nicht bekannt	Synkope

*Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Es gibt keine Indikation für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min): Keine Dosisanpassung erforderlich. Mittelschwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis < 50 ml/min): Anfangsdosis von 4 mg/Tag wird empfohlen. Dosis kann nach einer Behandlungswoche auf 8 mg/Tag erhöht werden, abhängig vom Ansprechen des Patienten. Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min): Anwendung wird nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leichte bis mittelschwere Leberfunktionsstörung: Keine Dosisanpassung erforderlich. Schwere Leberfunktionsstörung: Anwendung wird nicht empfohlen, da keine Daten zur Verfügung stehen.
Fertilität	In klinischen Studien wurde während der Behandlung mit Silodosin eine reduzierte Anzahl bzw. ein Fehlen von Spermien im Ejakulat beobachtet. Vor Beginn der Behandlung sollten Patienten über eine mögliche vorübergehende Beeinträchtigung der männlichen Fertilität informiert werden.

Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) und des Berufsverbands der Deutschen Urologen (BDU): Therapie des Benignen Prostatasyndroms (BPS). AWMF-Leitlinien-Register Nr. 043/034. Stand: Februar 2009.
2. European Association of Urology: Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS: http://www.uroweb.org/gls/pdf/BPH%202010.pdf. Stand: April 2010. Zuletzt geprüft: 14. Februar 2011.
3. EMA: Urorec: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001092/WC500074183.pdf. Stand: 22. Februar 2010. Zuletzt geprüft: 14. Februar 2011.
4. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Berlin: DIMDI, 2011.
5. Merckle Recordati: Fachinformation "UROREC® 8 mg Hartkapseln". Stand: Januar 2010.

© Wirkstoff AKTUELL ist eine Information der KBV in Kooperation mit der ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT.