

Jahrgang 39

Nummer 10/2017

Silodosin (A. Röllin) 37

Ein Alpha-Rezeptorblocker zur Behandlung von Miktionsbeschwerden bei älteren Männern, der gesamt-
haft kein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis als andere Alphablocker aufweist.

Ixekizumab (E. Gysling) 39

Dieser Interleukin-17A-Antagonist ist bei einer Plaque-Psoriasis, die ungenügend auf andere Therapien
anspricht, wirksam. Der Wirkstoff ist bisher mit dem ähnlichen Secukinumab nicht verglichen worden.

Synopsis

Silodosin

A. Röllin

Mit Silodosin (Urorec[®]) ist seit Dezember 2016 neben Terazosin (Hytrin[®]), Alfuzosin (Xatral[®] und Generika) und Tamsulosin (Pradif[®], Omix[®] und Generika) der vierte Alphablocker, der zur Behandlung von Miktionsbeschwerden («Lower Urinary Tract Symptoms», LUTS) bei älteren Männern empfohlen wird, auf dem Schweizer Markt erhältlich. Die Substanz ist in Japan bereits seit 2006, in den USA seit 2008 und in der EU seit 2010 zugelassen.

Chemie/Pharmakologie

Wie die übrigen Alpharezeptorblocker hemmt Silodosin die Alpha-1-Adrenorezeptoren in der glatten Muskulatur von Prostata, Blase und Urethra und vermag so durch eine Entspannung der glatten Muskulatur sowohl obstruktive als auch irritative Miktionsbeschwerden bei Männern zu lindern. Von den Alpha-1-Adrenorezeptoren existieren die drei Untertypen Alpha-1a, Alpha-1b und Alpha-1d. Die Alpha-1a-Rezeptoren kommen hauptsächlich im Bereich der ableitenden Hamwege vor und scheinen in den Gefäßen kaum eine Rolle zu spielen. Da Silodosin in vitro eine stärker ausgeprägte Selektivität für den Alpha-1a-Rezeptor als alle anderen Alpharezeptorblocker zeigt (Alpha-1a zu Alpha-1b: Bindungsverhältnis von 162:1), verspricht man sich davon ein besonders günstiges Verhältnis von erwünschten zu unerwünschten Wirkungen.^{1,2}

Pharmakokinetik

Oral verabreichtes Silodosin wird gut resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach nüchternem Gabe innerhalb von ½ bis 1 Stunde erreicht, die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 32% und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme um rund 30% reduziert. Silodosin wird zu 96% an Plasmaproteine gebunden und in hohem Masse durch Glukuronidierung (UGT2B7), Alkohol- und Aldehyddehydrogenase sowie Oxidation (hauptsächlich über das Zytochrom CYP3A4) metabolisiert. Silodosin ist auch ein Substrat des P-Glykoproteins. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich in metabolisierter Form zu gut einem Drittel über die Niere und knapp zwei Dritteln mit dem

Stuhl. Die terminale Halbwertszeit von Silodosin beläuft sich auf 13 Stunden, diejenige ihres Glukuronids (Hauptmetabolit) auf über 24 Stunden.¹

Klinische Studien

Insgesamt wurde Silodosin in vier randomisierten Phase-3-Studien mit *Placebo* verglichen. Bei der ersten, in Japan durchgeführten Studie wurde Silodosin in einer Dosierung von 4 mg zweimal täglich bei 457 Männern untersucht.³ Für die drei weiteren Studien (eine davon in Europa bei 955 Männern und zwei in den USA bei 923 Männern durchgeführt), auf welchen die europäische Zulassung hauptsächlich basiert, wurden 8 mg Silodosin einmal täglich verwendet.^{4,5} Abgesehen von diesem Dosierungsunterschied wurden alle vier Studien nach einem vergleichbaren Schema durchgeführt. Es wurden Männer im Alter von mindestens 50 Jahren mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und LUTS untersucht, die Studien liefen über 12 Wochen und als primärer Endpunkt galt die Differenz im «International Prostate Symptome Score» (IPSS; 0-35 Punkte: je höher die Punktzahl, desto stärker die Beschwerden). In allen Studien verbesserte sich der IPSS nach 12 Wochen mit Silodosin stärker als mit *Placebo*. Unter *Placebo* verbesserte sich der IPSS vom Ausgangswert (19-22 Punkte) im Mittel um 3,4 bis 4,7 Punkte; die *zusätzliche*, durch Silodosin erreichte Verbesserung betrug 2,3 bis 3,0 Punkte. Diese Resultate sind mit denjenigen anderer Alphablocker vergleichbar.³⁻⁵

Sowohl bei der europäischen wie bei den beiden amerikanischen Studien nahm ein Teil der Männer im Anschluss an die doppelblinde Phase über weitere 40 Wochen Silodosin (8 mg/Tag) im Rahmen einer offenen, nicht vergleichenden Verlängerungsstudie. Die nach 12 Wochen erreichte Wirkung blieb dabei auch über die restliche Zeit erhalten oder verbesserte sich nochmals minimal.^{6,7}

Im Rahmen eines weiteren Studienarms wurden Silodosin und *Placebo* in der japanischen Studie zusätzlich mit 0,2 mg *Tamsulosin* und in der europäischen Studie mit 0,4 mg *Tamsulosin* verglichen.^{3,4} In der japanischen Studie war Silodosin dabei *Tamsulosin* hinsichtlich Verbesserung des IPSS knapp überlegen, in der europäischen Studie (mit der bei uns üblichen 0,4-mg-Dosis) waren die beiden Behandlungen hingegen gleichwertig. In der Folge wurde Silodosin in verschiedenen weiteren Studien mit *Tamsulosin* verglichen. In einer kürzlich veröffentlichten Meta-Analyse wurden zu Silodosin 10 Studien mit insgesamt 1'708 Teilnehmern zusammengefasst. Dabei fand sich zwischen den beiden Substanzen *kein Unterschied* hinsichtlich Verbesse-