

Urologe 2019 · 58:795–798  
<https://doi.org/10.1007/s00120-019-0955-9>  
 Online publiziert: 29. Mai 2019  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019



F. Praus · A. Miernik

Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

## LUTS bei BPH-Patienten

### Silodosin zur Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei Männern mit gutartiger Prostatahyperplasie

#### Originalpublikation

Jae Hung Jung, Jiye Kim, Roderick MacDonald, Balaji Reddy, Myung Ha Kim, Philipp Dahm (2017) Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 22; 11:CD012615.

#### Übersetzung

#### Hintergrund

Eine Vielzahl von Alpha-Blockern wird zur Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes („lower urinary tract symptoms“, LUTS) bei Männern mit gutartiger Prostatahyperplasie (BPH) eingesetzt. Silodosin ist ein neuartiger, selektiverer Alpha-Blocker, der spezifisch am unteren Harntrakt wirkt und weniger Nebenwirkungen haben könnte als andere Alpha-Blocker.

#### Ziele

Es sollten die Effekte von Silodosin zur Behandlung von LUTS bei Männern mit BPH untersucht werden.

#### Suchmethoden

Wir haben eine umfassende Suche in mehreren Datenbanken (Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Google Scholar und Web of Science), Studienregistern, anderen Quellen grau-

er Literatur und Konferenzberichten bis zum 13. Juni 2017 durchgeführt. Eine Einschränkung der Sprache der Veröffentlichung oder des Veröffentlichungsstatus wurde nicht vorgenommen.

#### Einschlusskriterien

Wir haben alle parallelen, randomisierten kontrollierten Studien sowie Cross-over-Studien einbezogen.

#### Datensammlung und Analyse

Zwei Review-Autoren klassifizierten die Studien und extrahierten die Daten aus den eingeschlossenen Studien unabhängig voneinander. Wir haben statistische Analysen mit einem „random-effects model“ durchgeführt und gemäß dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions interpretiert. Die Qualität der Evidenz haben wir nach dem GRADE-Ansatz bewertet.

#### Hauptergebnisse

Wir haben 19 Einzelstudien mit 4295 randomisierten Teilnehmern aus vier Vergleichsgruppen mit Kurzzeit-Follow-up einbezogen. Das Durchschnittsalter, das Prostatavolumen und der International Prostate Symptom Score (IPSS) lagen bei 66,5 Jahren, 38,2 ml bzw. 19,1.

#### Silodosin vs. Placebo

Basierend auf 4 Studien mit insgesamt 1968 randomisierten Teilnehmern kann

Silodosin den IPSS bei einer erheblichen Anzahl von Männern reduzieren (mittlere Differenz [MD]  $-2,65$ ; 95%-Konfidenzintervall [KI]  $-3,23$  bis  $-2,08$ ; niedrige Evidenzqualität). Silodosin führt wahrscheinlich nicht zu einer klinisch bedeutsamen Verringerung der Lebensqualität (MD  $-0,42$ ; 95%-KI  $-0,71$  bis  $-0,13$ ; mäßige Evidenzqualität). Es kann die Häufigkeit eines Therapieabbruchs aus beliebigem Grund nicht erhöhen (relatives Risiko [RR] 1,08; 95%-KI 0,70 bis 1,66; niedrige Evidenzqualität). Der Effekt auf unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse ist unsicher (RR 1,28; 95%-KI 0,67 bis 2,45; sehr niedrige Evidenzqualität). Silodosin führt wahrscheinlich häufiger zu unerwünschten

#### Abkürzungen

<i>BPH</i>	Benigne Prostatahyperplasie
<i>GRADE</i>	„Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“
<i>IPSS</i>	International Prostate Symptom Score
<i>KI</i>	Konfidenzintervall
<i>LUTS</i>	„Lower urinary tract symptoms“ (Symptome des unteren Harntraktes)
<i>MD</i>	Mittlere Differenz
<i>RCT</i>	„Randomized controlled trial“ (randomisierte kontrollierte Studie)
<i>RR</i>	Relatives Risiko

sexuellen Nebenwirkungen (RR 26,07; 95%-KI 12,36 bis 54,97; mäßige Evidenzqualität); dies würde zu 180 mehr solcher Nebenwirkungen pro 1000 Männer führen (95%-KI 82 mehr bis 388 mehr).

### Silodosin vs. Tamsulosin

Basierend auf 13 Studien mit insgesamt 2129 randomisierten Teilnehmern kann Silodosin zu einem geringen bis keinem Unterschied des IPSS (MD -0,04; 95%-KI -1,31 bis 1,24; niedrige Evidenzqualität) und der Lebensqualität (MD -0,15; 95%-KI -0,53 bis 0,22; niedrige Evidenzqualität) führen. Über den Therapieabbruch aus beliebigem Grund kann keine sichere Aussage getroffen werden (RR 1,02; 95%-KI 0,62 bis 1,69; sehr niedrige Evidenzqualität). Silodosin kann zu einem geringen bis keinem Unterschied bei kardiovaskulären Ereignissen führen (RR 0,77; 95%-KI 0,53 bis 1,12; niedrige Evidenzqualität). Silodosin erhöht wahrscheinlich unerwünschte sexuelle Nebenwirkungen (RR 6,05; 95%-KI 3,55 bis 10,31; mäßige Evidenzqualität); dies würde zu 141 solcher Nebenwirkungen pro 1000 Männer führen (95%-KI 71 mehr bis 261 mehr).

### Silodosin vs. Naftopidil

Basierend auf fünf Studien mit insgesamt 763 randomisierten Teilnehmern kann Silodosin zu einem geringen bis keinem Unterschied des IPSS (MD -0,85; 95%-KI -2,57 bis 0,87; niedrige Evidenzqualität), der Lebensqualität (MD -0,17; 95%-KI -0,60 bis 0,27; niedrige Evidenzqualität), beim Abbruch der Therapie aus beliebigem Grund (RR 1,25; 95%-KI 0,81 bis 1,93; niedrige Evidenzqualität) und unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (RR 1,02; 95%-KI 0,41 bis 2,56; niedrige Evidenzqualität) führen. Silodosin führt wahrscheinlich häufiger zu unerwünschten sexuellen Nebenwirkungen (RR 5,93; 95%-KI 2,16 bis 16,29; mäßige Evidenzqualität); dies würde zu 74 mehr solcher Nebenwirkungen pro 1000 Männer führen (95%-KI 17 mehr bis 231 mehr).

### Silodosin vs. Alfuzosin

Basierend auf zwei Studien mit insgesamt 155 randomisierten Teilnehmern

kann Silodosin zu einer klinisch signifikanten Erhöhung des IPSS führen oder auch nicht führen (MD 3,83; 95%-KI 0,12 bis 7,54; niedrige Evidenzqualität). Silodosin führt wahrscheinlich zu einem geringen bis keinem Unterschied in der Lebensqualität (MD 0,14; 95%-KI -0,46 bis 0,74; mäßige Evidenzqualität). Es gab keinen Abbruch der Therapie aus beliebigem Grund. Silodosin kann möglicherweise unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse nicht reduzieren (RR 0,67; 95%-KI 0,36 bis 1,24; niedrige Evidenzqualität), erhöht aber wahrscheinlich unerwünschte sexuelle Nebenwirkungen (RR 37,21; 95%-KI 5,32 bis 260,07; mäßige Evidenzqualität); dies würde zu 217 solcher Nebenwirkungen pro 1000 Männer führen (95%-KI 26 mehr bis 1000 mehr).

### Schlussfolgerungen der Autoren

Silodosin kann bei einer erheblichen Anzahl von Männern im Vergleich zu Placebo den IPSS reduzieren. Lebensqualität und Therapieabbruchsraten sind vergleichbar. Seine Wirksamkeit scheint der anderer Alpha-Blocker (Tamsulosin, Naftopidil und Alfuzosin) ähnlich zu sein, aber die Rate der unerwünschten sexuellen Nebenwirkungen (Ejakulationsstörungen) ist wahrscheinlich höher. Die Verlässlichkeit der Schätzung der Effekte wurde aufgrund von Studieneinschränkungen, Dateninkonsistenz und Ungenauigkeit der Angaben verringert.

### Kommentar

Die gutartige Prostatahyperplasie zeichnet sich durch einen unregelmäßig proliferativen Prozess von Bindegewebe, glatter Muskulatur und Drüsenepithel innerhalb der Prostata aus und ist eine der häufigsten Erkrankungen bei älteren Männern [1]. Die Inzidenz steigt ab etwa dem 40. Lebensjahr linear an und 30–50% aller Betroffenen entwickeln LUTS [1]. LUTS beinhaltet sowohl irritative Symptome wie Pollakisurie, Restharngefühl und Nykturie sowie obstruktive Symptome wie verzögerter Miktionsbeginn, abgeschwächter und/oder unterbrochener Harnstrahl. Als Komplikationen kann es zu akuten Harnverhalten, rezidivierenden Harnwegsinfekten und Schädigung

an den oberen Harnwegen kommen [2]. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung gehören auch validierte Fragebögen wie der IPSS und der BPH Impact Index zu jeder Erstabklärung bei LUTS. Zur Therapieentscheidung können zudem Bildgebung, urodynamische Messungen und Zystoskopie ergänzt werden. Die Behandlungsoptionen reichen abhängig von IPSS, Schweregrad der Erkrankung, Patientenwunsch und Morbidität von Watchful Waiting über medikamentöse hin zu chirurgischen Maßnahmen [3]. Bei der medikamentösen Therapie spielen v. a. Alpha-Blocker eine entscheidende Rolle, da sie den Tonus der glatten Muskulatur in der prostatistischen Urethra und im Blasenhalssenkten [4]. Bei Patienten, die auf eine medikamentöse Behandlung nicht ansprechen oder Komplikationen entwickeln, sollten operative Maßnahmen in Betracht gezogen werden, wobei die transurethrale Resektion bei den meisten als Standardverfahren gilt [2].

Bei Silodosin handelt es sich um einen neuen selektiven Alpha-Blocker, der zunächst 2006 in Japan, 2008 in den USA und 2010 in Europa zugelassen wurde. Ein erste japanische RCT zeigte eine Überlegenheit gegenüber Tamsulosin und Placebo in der Reduktion des IPSS bei ähnlichem kardiovaskulärem Nebenwirkungsprofil wie Tamsulosin, aber höheren Raten an Ejakulationsstörungen [5]. Bisher gibt es keine systematischen Übersichtsarbeiten, die nach dem GRADE-Ansatz durchgeführt worden sind. Daher haben die Autoren dieses Cochrane Reviews es sich zur Aufgabe gemacht, Silodosin mit anderen Wirkstoffen systematisch zu vergleichen [6].

Zunächst wurden 651 wissenschaftliche Berichte identifiziert. Nach Entfernung von Duplikaten wurden 458 Titel und Abstracts gescreent. Schließlich wurden 80 Volltexte geprüft und 19 Studien in die Übersichtsarbeit eingeschlossen. Davon waren 14 parallele, kontrollierte Studien und 5 Cross-over-Studien. 5 wurden als doppelt verblindet beschrieben, wobei es bei einer unklar blieb, wer genau verblindet wurde. Von den 19 Studien wurden nur zwei nicht in Asien durchgeführt.

Es gab mehrere Einschränkungen, die es zu berücksichtigen gilt. Zum einen war die Beurteilung langfristiger Ergebnisse durch die Autoren bei einem Follow-up von zumeist nur 12 Wochen oder weniger begrenzt. Da es sich bei einer Alpha-Blocker-Therapie bei LUTS/BPH in der Praxis fast immer um längerfristige Therapien handelt, sind die Untersuchungen unzureichend, um klinisch relevante Aussagen über Wirksamkeit und Sicherheit zu treffen. Drei der größeren, in dieser Übersichtsarbeit enthaltenen Studien hatten Vorstudien („run-in period“) vor der eigentlichen RCT, sodass mutmaßlich Männer ausgeschlossen wurden, die weniger „compliant“ oder anfälliger für unerwünschte Ereignisse hätten sein können. Außerdem konnte die Wirkung von Silodosin auf akute Harnverhalte oder die Häufigkeit chirurgischer Eingriffe aufgrund der kurzen Follow-ups nicht beurteilt werden. Hier müssten zusätzliche Informationen aus längerfristigen Beobachtungsstudien gewonnen werden. Auffällig war auch, dass die Rate unerwünschter Ereignisse in 2 Studien, die nur als Abstract verfügbar waren, höher war als in Volltextstudien, sodass hier ein Publikationsbias möglich ist. Zuletzt gibt es keine geeigneten Studien, die Silodosin in Kombination mit einem 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer gegen Standardtherapie vergleichen, obwohl diese Kombination in der Praxis häufig angewandt wird.

Die Autoren mussten die Evidenzqualität durchweg auf moderat oder niedrig herabstufen. Dies lag v. a. an Einschränkungen des Studiendesigns, nicht erklärbare Dateninkonsistenz sowie Ungenauigkeiten der Angaben.

Trotz einer umfassenden Suchstrategie ohne Einschränkungen ist es möglich, dass relevante Publikationen nicht berücksichtigt wurden. Die Anzahl der in dieser Übersichtsarbeit berücksichtigten Studien war nicht ausreichend, um das Risiko eines Publikationsbias einzuschätzen. Bei einer künftigen Aktualisierung dieser Übersichtsarbeit sollte die Einbeziehung regionaler Datenbanken in Betracht gezogen werden, um die Suche zu verbessern.

Aus der vorliegenden Übersichtsarbeit ergeben sich auch Implikationen für

die Praxis. Silodosin scheint einen vergleichbaren Effekt wie andere Alpha-Blocker zu haben, allerdings mit einer höheren Rate an unerwünschten sexuellen Nebenwirkungen (insbesondere auf die Ejakulation). Dies kann v. a. bei sexuell aktiven Männern ein Problem darstellen.

Hinsichtlich weiterer Forschung ergeben sich folgende Implikationen: Studien über einen längeren Zeitraum sind notwendig, um Effektivität und Sicherheit von Silodosin abschließend bewerten zu können. Bis dahin kann auf Beobachtungsstudien zurückgegriffen werden. Des Weiteren bedarf es ständig an methodischer Genauigkeit und Transparenz.

Bislang gibt es keine aktuellere Literatur oder weitere systematische Übersichtsarbeiten, die dem Qualitätsstandard einer Cochrane-Übersichtsarbeit entsprechen würden. Die im Dezember 2018 erschienene Literaturübersicht von Villa et al. analysiert die bestehende Evidenz nicht anhand des GRADE-Ansatzes [7]. Daher fügt sie der bestehenden Evidenz nichts Zusätzliches im Bereich der LUTS-Therapie hinzu. Manche dort beschriebene Studien wurden von der Cochrane-Gruppe aufgrund einer schlechten methodischen Qualität sogar ausgeschlossen. Zudem wurde die Arbeit von der Firma Recordati gesponsert, die Silodosin unter anderem auch in Deutschland vertreibt. Somit bleibt die vorliegende Cochrane-Übersichtsarbeit derzeit die aktuellste und qualitativ hochwertigste systematische Zusammenfassung zum Einsatz von Silodosin in der LUTS-Behandlung bei BPH.

### Fazit für die Praxis

- Silodosin ist ein selektiver Alpha-Blocker, der spezifisch am unteren Harntrakt wirkt und zur Therapie von LUTS („lower urinary tract symptoms“) bei BPH (benigne Prostatahyperplasie) zugelassen ist.
- Die Cochrane Collaboration konnte 19 Studien mit insgesamt 4295 randomisierten Teilnehmern identifizieren, die Silodosin gegen Placebo und andere Alpha-Blocker untersuchen.

1. Zeng S, et al. Antimicrobial agents for preventing urinary tract infections in adults undergoing cystoscopy. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Feb 21;2:CD012305. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012305.pub2>  
Fazit: Antibiotic prophylaxis may reduce the risk of symptomatic UTI but not systemic UTIs. Serious and minor adverse events may not be increased with the use of antibiotic prophylaxis. The findings are informed by low- and very low-quality evidence ratings for all outcomes.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Ljungberg B, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. Eur Urol. 2019 May;75(5):799–810. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.011>  
Fazit: The 2019 RCC guidelines have been updated by the multidisciplinary panel using the highest methodological standards. These guidelines provide the most reliable contemporary evidence base for the management of RCC in 2019.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■□
- Ist das neu?: ■■■■■□□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)

- Die Wirksamkeit von Silodosin ist wahrscheinlich vergleichbar mit der von Tamsulosin, Naftopidil und Alfuzosin.
- Silodosin führt wahrscheinlich häufiger als andere Alpha-Blocker zu Ejakulationsstörungen, was im praktischen Alltag v. a. bei sexuell aktiven Männern zu berücksichtigen ist.
- Aus wissenschaftlicher Sicht bedarf es hochqualitativer RCT („randomized controlled trial“) mit längeren Follow-ups, um die klinische Sicherheit und Wirksamkeit von Silodosin abschließend beurteilen zu können.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Dr. med. univ. A. Miernik**

Medizinische Fakultät, Klinik für Urologie,  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Deutschland  
arkadiusz.miernik@uniklinik-freiburg.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Miernik ist Mitglied von Uro-Evidence bei der Deutschen Gesellschaft für Urologie. F. Praus und A. Miernik geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Roehrborn CG (2008) Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res* 20:11–18
2. Mcvary KT, Roehrborn CG, Avins AL et al (2011) Update on AUA guideline on the management of benign prostatic Hyperplasia. *J Urol* 185:1793–1803
3. Gravas S, Cornu J-N, Gacci M et al (2019) Management of non-neurogenic male LUTS. In: EAU Guidelines. EAU Guidelines Office, Arnhem
4. Cornu J-N, Cussenot O, Haab F et al (2010) A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol* 58:450–456
5. Kawabe K, Yoshida M, Homma Y et al (2006) Silodosin, a new  $\alpha$ 1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int* 98:1019–1024
6. Jung JH, Kim J, Macdonald R et al (2017) Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012615.pub2>
7. Villa L, Capogrosso P, Capitanio U et al (2019) Silodosin: an update on efficacy, safety and clinical indications in urology. *Adv Ther* 36:1–18



## Alle Inhalte von [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de) online im Volltext lesen

Mit e.Med Interdisziplinär – dem Kombi-Abo von SpringerMedizin.de – können Sie jederzeit auf alle Inhalte zugreifen, die Sie als Arzt für Ihren Praxis- oder Klinikalltag benötigen. Sie sind immer aktuell informiert – über die neuesten Publikationen, wichtige Studien oder innovative Therapieverfahren.

Die Vorteile von e.Med Interdisziplinär:

- Gestalten Sie Ihre Fortbildung nach Ihren Bedürfnissen: e.Med Interdisziplinär bietet Ihnen Online-Zugang zu 600 CME-Fortbildungskursen aller Fachrichtungen
- Sie entscheiden, was Sie lesen möchten: Alle Fachzeitschriften stehen digital im Volltext zur Verfügung.
- Finden Sie die gewünschten Informationen auch in englischen Publikationen: Sie können in mehr als 500 englischsprachigen Fachzeitschriften online recherchieren und auf die Suchergebnisse uneingeschränkt im Volltext zugreifen.
- Auf Wunsch erhalten Sie darüber hinaus eine gedruckte Fachzeitschrift nach Wahl.

**NEU: Mit den fachspezifischen e.Med-Abos können Sie sich effizient innerhalb Ihres Fachgebietes auf dem Laufenden halten. Das Angebot reicht von AINS bis Radiologie – Sie haben die Wahl!**

**Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!**



Jetzt informieren unter [www.springermedizin.de](https://www.springermedizin.de) ⇒ „Abos“ oder telefonisch unter 0800-77 80 777 (Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)