



Silodosine voor LUTS bij mannen met benigne prostaathypertrofie?

Referentie

Jung JH, Kim J, MacDonald R, et al. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2

Duiding

Pieter-Jan Elshout en Thomas Tailly, Dienst Urologie, UZ Gent

Het gebruik van alfablokkers voor de behandeling van klinische symptomen van benigne prostaathypertrofie (BPH) kwam reeds onrechtstreeks aan bod in een duiding van Minerva over het effect van de combinatie doxazosine (alfablokker) plus finasteride (5-alfa-reductase-inhibitor) (1,2). In deze bespreking gaven we aan dat er geen bewijs bestaat voor een onderling verschil tussen alfablokkers (terazosine, tamsulosine, alfuzosine, doxazosine) om de symptomen van benigne prostaathypertrofie te verbeteren (3). De meeste richtlijnen maken nog steeds geen onderscheid in keuze voor de verschillende alfablokkers die gebruikt worden voor de behandeling van lagere urinewegsymptomen (LUTS) (4-6).

Alfablokkers zijn een vaste waarde in de behandeling van plasklachten door prostaatvergroting. Na opstart van de behandeling verbetert de International Prostate Symptom Score (IPSS) met 30-40% en vergroot de maximale straalkracht (Qmax) met 20-25% (6). Hoewel er vaak na enkele uren tot dagen een significant effect in vergelijking met placebo gezien kan worden, duurt het soms enkele weken vooraleer het maximale resultaat bereikt wordt (7). Als gevolg van de perifere vasodilatatie vormen duizeligheid, hoofdpijn en orthostatische hypotensie de voornaamste ongewenste effecten van alfablokkers (8). Toch zijn ze slechts in 4-10% van de gevallen een reden om de medicatie te stoppen (9). Ejaculatiestoornissen (retrograde ejaculatie, anejaculatie) komen voor bij 4 tot 11% van de patiënten maar vormen minder dan 1% een reden om de medicatie te onderbreken (10).

In vergelijking met andere alfablokkers vertoont silodosine in vitro een veel sterkere bindingsaffiniteit met A1a-receptoren, die voornamelijk in de prostaat, de blaashals en de urethra voorkomen. In de perifere arteriën komen vooral A1b-receptoren voor en zij zijn belangrijk voor bloeddrukregulatie. Tamsulosine heeft een kleinere affiniteit voor dit subtype dan alfuzosine maar in de praktijk stoppen toch nog vrij veel patiënten met tamsulosine vanwege duizeligheid. Vraag is of de extra-selectieve alfablokker, silodosine, beter getolereerd wordt.

In een recente systematische review en meta-analyse van de Cochrane Collaboration vergeleek men de werking van silodosine met placebo of andere alfablokkers (tamsulosine, alfuzosine en naftopidil) (11). Het ging om 19 studies met 4 295 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 66,5 jaar en een gemiddelde IPSS-score van 19,1. Meer dan de helft van de studies had een hoog risico van performance- en detectiebias. Vandaar dat we de resultaten met enige reserve moeten interpreteren.

In vergelijking met placebo daalde de IPSS-score (0 tot 35) met silodosine gemiddeld met 2,65 punten (95% BI van 3,23 tot 2,08) (N=3 RCT's; GRADE laag) en verbeterde de IPSS-gerelateerde levenskwaliteit (0 tot 6) met gemiddeld 0,42 punten (95% BI van 0,71 tot 0,13) (N= RCT's; GRADE matig). Er was geen statistisch significant verschil in medicatiestop en cardiovasculaire ongewenste effecten (GRADE laag tot zeer laag), maar wel een toename in seksuele ongewenste effecten (RR 26,07 met 95% BI van 12,36 tot 54,97; N=4 RCT's; GRADE matig). In vergelijking met tamsulosine zag men met silodosine geen verschil in IPSS-score, levenskwaliteit, medicatiestop en cardiovasculaire ongewenste effecten (N=10 RCT's; GRADE laag tot zeer laag), maar wel een toename in seksuele ongewenste effecten (RR 6,05 met 95% BI van 3,55 tot 10,31; N=10 RCT's; GRADE matig). Slechts 1 RCT vergeleek silodosine met alfuzosine en zag een verbetering van de IPSS-score met gemiddeld 3,83 punten (95% BI van 0,12 tot 7,54) (GRADE laag) maar eveneens een toename in seksuele ongewenste effecten (RR 37,21 met 95% BI van 5,32 tot 260,07; GRADE matig).

Besluit

Deze systematische review met meta-analyse toont aan dat silodosine in vergelijking met placebo een vermindering geeft van klinische symptomen van benigne prostaathypertrofie maar niet van levenskwaliteit. Versus andere alfablokkers bleek er geen verschil te zijn in effectiviteit en ongewenste effecten. Zowel ten opzichte van placebo als ten opzichte van andere alfablokkers zag men met silodosine een toename in seksuele ongewenste effecten.

Voor de praktijk

De meeste richtlijnen maken geen onderscheid in de effectiviteit en de ongewenste effecten van de verschillende alfablokkers voor de behandeling van LUTS bij mannen met benigne prostaathypertrofie. Hoewel we de resultaten van deze systematische review met enige reserve moeten interpreteren, blijkt de selectiviteit van silodosine voor α_1 -receptoren geen klinisch relevant voordeel op te leveren. Ongewenste effecten zijn voor patiënten onder klassieke alfablokkers slechts zelden een reden om deze te onderbreken (9). Toch zou men in uitzonderlijke gevallen bij patiënten die hun alfablokker staken wegens orthostatische hypotensie kunnen overwegen om te switchen naar silodosine. Uit recent onderzoek blijkt echter dat een behandeling met silodosine frequent gestopt wordt, voornamelijk als gevolg van de seksuele ongewenste effecten (12). Zeker potente mannen moeten over deze storende bijwerking voldoende geïnformeerd worden.

Productnamen

- Silodosine = Silodyx®
- Naftopidil niet verkrijgbaar in België

Referenties

1. Chevalier P. Doxazosine en finasteride bij benigne prostaathypertrofie. *Minerva* 2004;3(5):72-5.
2. McConnell J, Roehrborn C, Bautista O, et al. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98. DOI: 10.1056/NEJMoa030656
3. Webber R. Benign prostatic hyperplasia. *Clin Evid* 2003;10:977-93.
4. Blanker MH, Breed SA, van der Heide WK, et al. NHG-Standaard Mictieklachten bij mannen. *Huisarts Wet* 2013;56:114-22.
5. Benigne prostaathypertrofie. *EBPracticenet*. Laatste contextnazicht 10/11/2014.
6. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2015;67:1099-109. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.038
7. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, et al. Do α_1 -adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? *Neurourol Urodyn* 2008;27:226-30. DOI: 10.1002/nau.20481
8. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008;62:1547-59. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01880.x
9. Djavan B, Marberger M. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of α_1 -adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Eur Urol*. 1999;36:1-13. DOI: 10.1159/000019919
10. Schulman CC. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: minimizing morbidity caused by treatment. *Urology* 2003;62(3 Suppl 1):24-33. DOI: 10.1016/S0090-4295(03)00471-0
11. Jung JH, Kim J, MacDonald R, et al. Silodosin for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD012615.pub2
12. Capogrosso P, Serino A, Ventimiglia E, et al. Effects of silodosin on sexual function - realistic picture from the everyday clinical practice. *Andrology* 2015;3:1076-81. DOI: 10.1111/andr.12095