

Christer Dahlstrand, docent, överläkare, Verksamhet Urologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
(christer.dahlstrand@vgregion.se)

Mikrovågsbehandling med högenergi vid godartad prostatahyperplasi

Ett bra och säkert terapival – för både patienten och sjukvården

II I vårt samhälle når allt fler män en ålder då vattenkastningsbesvär blir störande i det dagliga livet. Man brukar räkna med att cirka 50 procent av alla 60-åriga och 80 procent av alla 80-åriga män har besvärande symtom; ungefär 25 procent av alla män behöver någon gång behandling [1]. Trängningar, start- och stoppsvårigheter, läckage och, om behandling uteblir, totalstopp (urinstämma) hör till vardagen för dessa män.

Efter utredning finner man ofta att en förstörd prostata hindrar urinflödet och på så sätt orsakar besvären, så som benign prostataförstoring. Den förstörda prostatakörteln med adenomvävnad runt uretra komprimerar urinröret och försvårar blåstömningen, vilket ger följsymtom.

Hur behandlas denna omfattande patientgrupp bäst, och vilka krav skall ställas på behandlingsalternativen?

Naturligtvis är god klinisk effekt samt låg risk för biverkningar och komplikationer viktiga parametrar, men det är även önskvärt att behandling av benign prostataförstoring är poliklinisk, utan behov av generell anestesi, tekniskt enkel och definitiv med en långvarigt bestående klinisk effekt. Eftersom patientgruppen är omfattande är även ekonomi och kostnadseffektivitet viktiga faktorer.

Olika behandlingsmetoder har utvecklats

Idag finns en rad olika behandlingsformer som på olika sätt reducerar prostatas volym vid benign förstoring och därmed minskar avflödeshindret och lindrar symtomen.

Operation. Sedan länge har operation genom transuretral resektion av prostata (TURP) i spinalanestesi varit den ledande behandlingsmetoden vid benign prostataförstoring. TURP är en effektiv och relativt säker operation. Den kliniska effekten, mätt i flödesökning och symtomminskning, är god, och resultaten står sig på lång sikt med cirka 10 procent ombehandlingsfrekvens efter 10 år. Till nackdelarna hör att TURP medför 5–6 procent risk för blodtransfusion [2]. Sepsis och spolvätskeabsorption (TUR-syndrom) förekommer i sällsynta fall. TURP är också vårddygnskrävande (2–5 dygn) samt har ett relativt långdraget efterförlopp [3]. Hos stora delar av patientgruppen föreligger också komplicerande sjukdomar, t ex diabetes och hjärt-kärlsjukdomar, vilka ökar operationsriskerna och/eller är direkt kontraindicerande.



SAMMANFATTAT

Transuretral resektion av prostata i spinalanestesi har sedan länge varit ledande behandlingsmetod vid godartad prostataförstoring.

Transuretral mikrovågsteknik med högenergi har nu utvecklats till ett minimalinvasivt alternativ för stora grupper män med benign prostatahyperplasi.

Med en en-seans-behandling under lokalbedövning uppnås likartad flödesförbättring och symtomminskning som efter transuretral kirurgi i spinalanestesi, och ingen inläggning på sjukhus eller generell anestesi behövs. Riskerna för allvarliga komplikationer minimeras.

Långtidsdata bekräftar att effekten kvarstår upp till 3–4 år, ytterligare uppföljningstid behövs för att bekräfta att resultaten står sig på ännu längre sikt.

Med den intensiva forskning som pågår på flera centrum runt om i världen kommer tekniken framöver att ytterligare förbättras, framför allt vad gäller kliniskt behandlingsutfall och minskning av behandlingsrelaterade besvär.

Läkemedelsbehandling. Farmakologiska alternativ finns sedan drygt 10 år. Idag används främst två typer av läkemedel mot benign prostataförstoring: alfablockerande medel och finasterid. Principen för alfablockerande medel är att de förbättrar urinflödet genom att minska muskelspänningen i prostata och urinblåsans mynning [4]. Finasterid kan på sikt minska prostatakörtelns storlek [5]. Hos många patienter ger läkemedelsbehandling tillräcklig symtomlindring, men effekten är alltid svagare än vid operation. En del patienter svarar inte alls på medicinsk behandling eller upplever besvärande biverkningar. Behandling krävs under lång tid. Effekten av alfa-

Tabell I. Tekniska egenskaper hos de fabrikat för mikrovågsbehandling som främst används idag.

Metod (tillverkare)	Egenskaper	Styrning/kontroll av behandlingen
ProstaLund Feedback Treatment (PLFT) (ProstaLund)	3 temperaturmätningssonder: i prostata i rektum runt penis	Läkaren styr mikrovågseffekt och behandlingstid utifrån den faktiska intraprostatiska temperaturen och automatisk beräkning av vävnadsnekrosens storlek
Prostatron/Targis (Urologix)	Kylning av prostatiska uretra; temperatursensorer: i uretra i rektum	Effekten styrs automatiskt utifrån mätningar av temperaturen i uretra och rektum

blockerande medel kvarstår inte om behandlingen avbryts. Cirka 40 000 patienter behandlas i Sverige årligen med läkemedel mot benign prostataförstoring [källa: Läkemedelsstatistik (<http://www.lis.se>)].

Minimalinvasiva metoder. Under det senaste årtiondet har ett flertal minimalinvasiva tekniker utvecklats och utvärderats. Exempel på sådana är laser, TUNA (transurethral needle ablation) och TUMT (transurethral microwave thermotherapy). Av dessa tekniker har mikrovågsteknik varit mest framgångsrik och är idag en etablerad metod för behandling av benign prostataförstoring med spridning världen över [6].

Hur fungerar mikrovågsteknik?

Utveckling av transuretral mikrovågsteknik. Grundidén med mikrovågsteknik är att värmedestruera den obstruerande vävnaden i prostata. För att uppnå värmeinducerad vävnadsskada krävs att en intraprostatisk temperatur överstigande 45°C uppnås under en viss tid [7].

De allra första försöken att behandla prostataförstoring med mikrovågsteknik gjordes med transrektal applicering av mikrovågsantennen. Det var då en behandling under flera seanser. Man insåg snart att tillräcklig behandlingstemperatur inte uppnåddes på detta sätt, och transuretral energiavgivning har dominerat sedan cirka 1990.

Under tidiga behandlingsserier med transuretral teknik höll man energinivåerna mycket låga av flera skäl: man ville inte riskera att skada patienten (t ex orsaka en fistel till tarmen) eller påverka patientens sexuella funktion med t ex retrograd ejakulation som följd. Man fann emellertid att med dessa behandlingsparametrar var symtomförbättringen relativt god, men effekten mätt objektivt på avflödesmotståndet var svag, om någon. Utveckling av behandlingsprogrammen har därför syftat till att öka energiavgivningen och därigenom destruera mer vävnad och förbättra effekten på avflödet. Detta måste ske utan att orsaka alltför stora besvär för patienten under eller efter behandlingen eller riskera några allvarliga skador.

Olika fabrikat har utvecklat s k högenergi-program parallellt. Idealet är att adenomvävnad skall destrueras i sådan omfattning att ett behandlingsresultat uppnås som efterliknar den äldre typen av operation (TURP) utan att risk för skador uppstår. Vidare måste behandlingsintensiteten balanseras mot det obehag för patienten som uppstår under och efter behandlingen. Resultat från ett flertal studier som genomförts i såväl Sverige som utomlands bekräftar att detta är möjligt.

Tekniken idag. Grundkonceptet för de varianter av TUMT som finns idag är att en mikrovågsgenerator levererar energi till en antenn som placeras i urinröret i prostatakörteln mitt. Behandlingen regleras med hjälp av temperatursensorer. Dessa skickar fortlöpande information om temperaturutvecklingen till en behandlingsdator. Placeringen av temperatursenso-

erna och hur behandlingen kontrolleras och styrs varierar mellan olika fabrikat (Tabell I). Med den s k ProstaLund Feedback Treatment (PLFT) mäts temperaturen inne i själva prostatakörteln kontinuerligt under hela behandlingen. Den behandlande läkaren styr sedan mikrovågseffekt och behandlingstid utifrån information om den faktiska intraprostatiska temperaturen [8]. Vid behandling med de båda andra fabrikaten »Prostatron« och »Targis« regleras mikrovågseffekten av en behandlingsdator utifrån temperaturen i uretra och ändtarm.

Gemensamt för de maskiner som finns på marknaden idag är att effekten minskas eller behandlingen stoppas om någon sensor skulle registrera alltför hög temperatur. På detta sätt undviks skador förorsakade av överbehandling.

Klinisk effekt efter mikrovågsbehandling

Utvärdering av behandlingsresultat. Utvärdering av behandlingsmetoder för benign prostataförstoring görs vanligen genom registrering av symtomförbättring, då patienten får svara på ett antal frågor (»International Prostate Symptom Score«, IPSS), och/eller mätning av det maximala urinflödet (Q_{max}) [9]. Vid utvärdering av IPSS bedöms 0–7 poäng innebära »inga till lätta besvär«, 8–19 poäng visa på »måttliga besvär« och 20–35 poäng indikera »uttalade besvär«.

Även mätningar av prostatakörteln storlek före och efter behandling och mätning av mängden residualurin ger information om behandlingens effekt.

Effekten efter mikrovågsbehandling har utvärderats. Den kliniska effekten av mikrovågsbehandling mot benign prostataförstoring har utvärderats i flera omfattande kliniska studier. Minskning av symtomen med 10–15 poäng (60–70 procent) och urinflödesförbättring med 5–7 ml/s (50–75 procent) är vanligt. Studier där mikrovågsbehandling jämförts med TURP visar att båda metoderna ger signifikant förbättring av såväl symtom (enligt IPSS) som maximalt flöde (Q_{max}). Vanligen är skillnaderna i symtomförbättring liten, medan TURP ofta resulterar i en större förbättring av flödet [10]. Resultatet från en omfattande randomiserad multicenterstudie där mikrovågsbehandling med PLFT jämförts med TURP visade dock ingen signifikant skillnad mellan metoderna i flödes- eller symtomförbättring [11]. I Tabell II sammanfattas några av de större studier där TUMT jämförts med TURP.

Numera finns även resultat från ett antal studier med längre uppföljning (2–4 år) efter högenergi-TUMT. En sammanställning av några av de mer omfattande långtidsuppföljningarna visar att effekten av behandlingen kvarstår även på längre sikt (Tabell III).

Effekten av mikrovågsbehandling av patienter med akut urinretention har också utvärderats med lovande resultat. I en studie av Djavan och medarbetare [18] blev 29 av 31 (93 procent) kateterbärande patienter med akut urinretention hjälpta av TUMT. Schelin behandlade 24 patienter som hade kronisk

Tabell II. Jämförande studier av transuretral mikrovågsbehandling (TUMT) och transuretral resektion av prostata (TURP). Resultat från 12-månaders uppföljning jämfört med baslinjen (bl). (PLFT = ProstaLund Feedback Treatment.)

Studie	Metod	Symtom bl/12 mån, medelvärde	Symtomförbättring, procent	Q _{max} (ml/s) bl/12 mån, medelvärde	Q _{max} förbättring, procent
Randomiserad multicenterstudie [11]: PLFT (n=100) vs TURP (n=46)	TUMT	21,0/7,2 ¹	66	7,6/13,3	75
	TURP	20,4/7,1 ¹	65	7,9/15,2	92
Randomiserad studie [12]: Prostatron 2,5 (n=31) vs TURP (n=21)	TUMT	13,3/4,2 ²	68	10/16,9	69
	TURP	13,8/2,8 ²	80	9,3/18,6	100
Randomiserad studie [13]: Prostatron (n=78) vs TURP (n=66)	TUMT	20/8 ¹	60	9,2/15,1	64
	TURP	20/3 ¹	85	7,8/24,5	214
Randomiserad studie [14]: Prostatsoft 2.5 (n=74) vs TURP (n=73)	TUMT	20,1/7,6 ¹	62	9,6/15,2	58
	TURP	20,8/3,2 ¹	85	7,9/23,5	197

¹ Enligt IPSS (International Prostate Symptom Score).

² Enligt Madsen.

Tabell III. Långtidsuppföljningar av transuretral mikrovågsbehandling (TUMT). (bl = baslinje; IPSS = International Prostate Symptom Score; Q_{max} = maximalt urinflöde.)

Utvärdering av Prostatsoft 2,5 [15]				
Antal patienter	IPSS, medelvärde	IPSS, förbättring, procent	Q _{max} (ml/s), medelvärde	Q _{max} förbättring, procent
301	bl: 18,9		bl: 9,7	
174	12 mån: 7,8	59	12 mån: 15,3	58
82	18 mån: 7,9	58	18 mån: 13,6	40
74	24 mån: 7,9	58	24 mån: 13,8	42

Utvärdering av Targis [16]

Antal patienter	IPSS, medianvärde ¹	IPSS, förbättring, procent	Q _{max} (ml/s), medianvärde ¹	Q _{max} förbättring, procent
200	bl: 23		bl: 6	
162	6 mån: 3	87	6 mån: 13	116
142	12 mån: 3	87	12 mån: 12	100
129	24 mån: 3	87	24 mån: 13	116

Utvärdering av Urologix T3 [17]

Antal patienter	IPSS, medelvärde	IPSS, förbättring, procent	Antal patienter	Q _{max} (ml/s), medelvärde	Q _{max} förbättring, procent
155	bl: 20,1 ²		122	bl: 8,3 ²	
126	12 mån: 8,4/bl: 20,2	58	92	12 mån: 12,2/bl: 8,3	47
81	24 mån: 8,0/bl: 20,7	61	60	24 mån: 11,2/bl: 7,8	44
12	36 mån: 9,7/bl: 22,2	56	7	36 mån: 12,5/bl: 7,4	67

¹ Endast medianvärden redovisades i denna studie.

² I denna studie har ett nytt baslinjevärde beräknats för varje nytt uppföljningstillfälle, dvs baslinjen är hela tiden beräknad på de patienter som följts upp vid varje tillfälle.

retention och kateter med PLFT; av dessa blev 19 (80 procent) befriade från katetern [19].

Studier där mikrovågsbehandling jämförts med läkemedel visar på klart bättre klinisk effekt efter mikrovågsbehandling. Dessutom är andelen patienter som inte svarar på läkemedel stor, cirka 40 procent, vilket skall jämföras med cirka 15 procent återbehandlingsfrekvens efter mikrovågsbehandling. I en studie där mikrovågsbehandling jämförts med alfablokkraren terazosin var återbehandlingsfrekvensen 7 gånger så hög i terazosingruppen som i TUMT-gruppen 18 månader efter behandlingen [20].

Förbättringarna enligt IPSS och uppmätt urinflöde (Q_{max})

var signifikant större hos gruppen som fick mikrovågsbehandling.

Komplikationer och efterförlopp

Allvarliga komplikationer eller skador är mycket ovanliga efter TUMT. Biverkningarna är lindrigare än efter TURP. I studien där PLFT jämförts med TURP [11] rapporterades behandlingskrävande komplikationer som möjligen eller troligen var relaterade till behandlingen för 17 procent av TURP- och för 2 procent av PLFT-patienterna. En del patienter kan dock uppleva obehag i form av trängningar under en tid efter TUMT. Eftersom vävnaderna kring uretra svullnar som en

ANNONS

ANNONS

II Fakta 1

Sjukhus med tillgång till mikrovågsbehandling

Akademiska sjukhuset (Uppsala)
 Blekingesjukhuset (Karlshamn/Karlskrona)
 Centralsjukhuset i Kristianstad (Kristianstad)
 Falu lasarett (Falun)
 Kalmar länsjukhus (Kalmar)
 Karolinska sjukhuset (Stockholm)
 Ljungby lasarett (Ljungby)
 Universitetssjukhuset i Lund (Lund)
 Länssjukhuset Gävle–Sandviken (Gävle)
 Länssjukhuset i Halmstad (Halmstad)
 Länssjukhuset Ryhov (Jönköping)
 Nyköpings lasarett (Nyköping)
 Sahlgrenska Universitetssjukhuset (Göteborg)
 Specialistläkargruppen (Kalmar)
 St Görans sjukhus (Stockholm)
 Sundsvalls sjukhus (Sundsvall)
 Universitetssjukhuset i Linköping (Linköping)
 Universitetssjukhuset i Örebro (Örebro)
 Vrinnevisjukhuset (Norrköping)
 Östersunds sjukhus (Östersund)

följd av behandlingen krävs oftast att patienten bär kateter en tid efter behandlingen, vilket kan upplevas som besvärande för vissa. Rekommenderad katetertid varierar från ett par dagar upp till ett par veckor efter behandlingen, beroende av vilken metod som använts. Retrograd ejakulation, som uppträder hos ungefär 70–80 procent av patienterna efter TURP, är relativt vanlig även efter TUMT med högre energinivåer.

Mikrovågsbehandling lämpar sig för många – men inte alla

En mycket stor del av patienter med behandlingskrävande vattenkastningsbesvär på grund av benign prostataförstoring är lämpade för mikrovågsbehandling, dock bör prostatastorleken vara minst 30 g. För patienter med medelsvåra besvär väljs idag ofta farmakologisk behandling som förstahandsalternativ. Denna patientgrupp kan med fördel erbjudas mikrovågsbehandling direkt. Patienter som inte svarar på eller har bieffekter av farmakologisk behandling kan erbjudas mikrovågsbehandling. Patienter som är i behov av kirurgisk behandling men där riskfaktorer i form av andra samtidiga sjukdomar föreligger, t ex antikoagulationsbehandling, hjärtsjukdom m m, kan också vara lämpade för mikrovågsbehandling.

De som *inte* är lämpade för mikrovågsbehandling är patienter med tidigare genomgången prostataoperation, t ex TURP, samt patienter som uppfyller något av kriterierna:

- blödningsproblem från hyperplasiavvärdningen,
- recidiverande infektioner, särskilt febrila,
- uppkomst av blåssten,
- påverkan på de övre urinvägarna,
- lobus tertius,
- kateteravlastad retention (som tidigare nämnts finns dock idag studier som talar för att även denna patientgrupp kan hjälpas av TUMT).

Tillgänglighet i Sverige

Tekniken används på ett antal urologkliniker i landet (Fakta 1). Förra året behandlades cirka 1 000 patienter med

TUMT i Sverige. Behandlingskapaciteten är hög, och mångdubbelt fler patienter skulle kunna behandlas.

Vinster för såväl patienter som sjukvård och ekonomi

Ur patientens perspektiv. För patienten är fördelarna uppenbara. Förutsättningarna att behandlingen lyckas är stora. Förbättringarna vad gäller urinflöde och symtom är större än med farmakologisk behandling. Vid högenergi-TUMT är förbättringen av symtom och urinflöde lika god som vid transuretral operation. Patienten behöver inte utsättas för de risker som en operation medför och kan gå hem direkt efter behandlingen. Väntetiden för TUMT är obetydlig jämfört med operativa alternativ. Dessutom minskar frånvaro från arbete, och restriktioner (t ex att undvika tunga lyft) under efterförloppet är betydligt färre vid mikrovågsbehandling än vid TURP.

Sjukvården/hälsoekonomin. Vinsterna för sjukvården är att vårdtyg sparar in och att operationsresurser frigörs för andra patientgrupper om mikrovågsbehandling är förstahandsalternativ för patienter med benign prostataförstoring. Kötiderna för behandling, som på vissa håll i landet är upp till 2 år, kan minskas. En studie av Kobelt och medarbetare [21] visade att kostnaderna för TUMT var 15 950 kronor för initial behandling och reoperationer under året efter behandling. Motsvarande siffra för TURP var 28 800 kronor, dvs kostnaden för mikrovågsbehandling var ungefär 55 procent av kostnaden för operation. En stor del av denna skillnad beror på att TURP kräver mer personal under längre tid.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-9.
2. Puppo P, Desgrandchamps F, Castro-Diaz D, Madersbacher S. Alternatives to TURP: Outcome analysis and indication tuning. *Eur Urol* 2002;42(5):I-X.
3. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3 885 patients. *J Urol* 1989;141:243-7.
4. Thiyagarajan M. alpha-Adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Pharmacology* 2002;65:119-28.
5. Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: A systematic review of randomised trials. *BMC Urol* 2002;2:14.
6. Djavan B, de la Rosette J, Desgrandchamps F, Fourcade R, Gibbon R, Kaplan S, et al. Interventional therapy of benign prostatic hyperplasia. In: Chatelain C, Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J, editors. 5th International consultation on benign prostatic hyperplasia. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd; 2001. p. 399-421.
7. Devonec M, Ogden C, Perrin P, St Clair Carter S. Clinical response to transurethral microwave thermotherapy is thermal dose dependent. *Eur Urol* 1993;23:267-74.
8. Bolmsjo M, Stureson C, Wagrell L, Andersson-Engels S, Mattiasson A. Optimizing transurethral microwave thermotherapy: a model for studying power, blood flow, temperature variations and tissue destruction [see comments]. *Br J Urol* 1998;81:811-6.
9. de la Rosette JJ, Alivizatos G, Madersbacher S, Perachino M, Thomas D, Desgrandchamps F, et al. EAU Guidelines on benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2001;40:256-63, 264.
10. Zlotta AR, Djavan B. Minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia in the new millennium: long-term data. *Curr Opin Urol* 2002;12:7-14.
11. Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Riechthoff J, Magnusson B, Schain M, et al. Feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH – a randomized controlled multicenter study. *Urology* 2002;60:292-9.
12. D'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, Welling L, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High energy thermotherapy versus transurethral resection in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a

- prospective randomized study with 1 year of followup. *J Urol* 1997;158:120-5.
13. Floratos DL, Kiemeny LA, Rossi C, Kortmann BB, Debruyne FM, de La Rosette JJ. Long-term followup of randomized transurethral microwave thermotherapy versus transurethral prostatic resection study. *J Urol* 2001;165:1533-8.
 14. Francisca EA, d'Ancona FC, Hendriks JCM, Kiemeny LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. A randomized study comparing high-energy TUMT to TURP: Quality of life results. *Eur Urol* 2000;38:569-75.
 15. d'Ancona FC, Francisca EA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High-energy transurethral microwave thermotherapy in men with lower urinary tract symptoms. *J Endourol* 1997;11:285-9.
 16. Thalmann GN, Mattei A, Treuthardt C, Burkhard FC, Studer UE. Transurethral microwave therapy in 200 patients with a minimum followup of 2 years: urodynamic and clinical results. *J Urol* 2002;167:2496-501.
 17. Ramsey EW, Miller PD, Parsons K. Transurethral microwave thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results obtained with the Urologix T3 device. *World J Urol* 1998;16:96-101.
 18. Djavan B, Seitz C, Ghawidel K, Basharkhah A, Bursa B, Hruba S, et al. High-energy transurethral microwave thermotherapy in patients with acute urinary retention due to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999;54:18-22.
 19. Schelin S. Microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention. *Eur Urol* 2001;39:400-4.
 20. Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, Remzi M, Fakhari M, Waldert M, et al. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Urology* 2001;57:66-70.
 21. Kobelt G, Henriksson F, Mattiasson A, Wagrell L. Kostnaden för ProstaLund Feedback Treatment® (PLFT®) jämfört med TURP vid behandling av benign prostatahyperplasi. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 2002;111(1). p. 334.



= artikeln är referentgranskad