

Produktutveckling efterlyses för termoterapi vid prostataförstoring

Symtomgivande benign prostatahyperplasi måste betraktas som en folksjukdom, och behandlingen kräver stora resurser. Sedan början av 1990-talet har många nya terapimetoder introducerats, däribland TUMT, transuretral mikrovågstermoterapi. I denna artikel diskuteras resultaten efter sådan behandling, samt den vidare utveckling av tekniken som pågår. Slutsatsen är att metoden måste ge bättre resultat för att kunna konkurrera med andra behandlingsalternativ.

Benign prostatahyperplasi är en icke malign förstoring av prostata. Storlekstillväxt av prostatakörteln sker hos både körtel- och stromakomponenterna och är vanlig hos män äldre än 40 år. Tillväxten kan leda till besvärande nedre urinvägssymtom [1]. Man räknar med att ända upp till 30 procent av män i den industrialiserade världen med stigande ålder kommer att utveckla behandlingskrävande symtom [2]. Den sedan 1970-talet helt dominerande behandlingen vid symtomgivande benign prostatahyperplasi är transuretral resektion av prostata. Denna behandlingsmetod betraktas som effektiv med tillfredsställande symtomlindring hos 80–90 procent och med ett ombehandlingsbehov hos endast 10 procent inom åtta år [3].

En anledning att introducera nya behandlingsmetoder vid symtomgivande benign prostatahyperplasi har varit att morbiditeten kopplad till transuretral resektion är hög (18 procent) [4]. Ytterligare en anledning är de stora vårdresurser och kostnader som dessa besvär förbrukar idag. Behandlingen sker van-

ligen inom sluten kirurgisk vård under en eller flera dagar.

För att alternativa behandlingsmetoder vid symtomgivande benign prostatahyperplasi skall betraktas som tillfredsställande bör de ge både en långvarig bestående symtomlindring och en förbättrad objektiv miktionsförmåga. Vidare bör mindre invasiva behandlingsmetoder eftersträvas och behovet av sjukvårdsresurser i form av slutenvårdsplatser och anestesi i möjligaste mån minimeras. Den peri- och postoperativa morbiditeten bör också kraftigt reduceras.

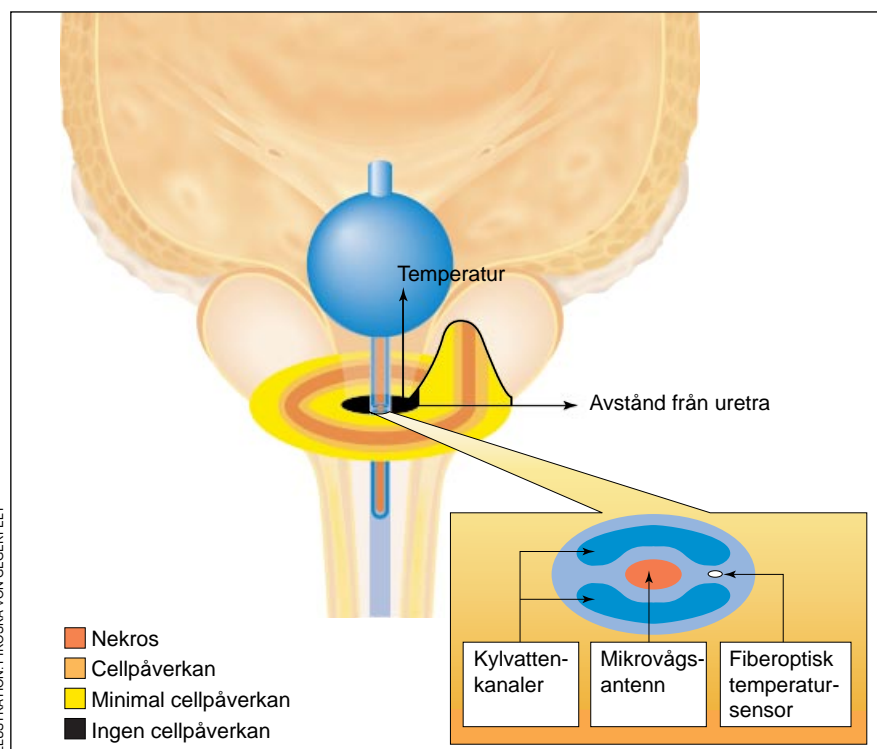
Under 1990-talet har ett flertal nya behandlingsformer vid symptomatisk benign prostatahyperplasi introducerats. Medicinsk behandling med alfablockerare och 5-alfareduktashämmare har fått sitt genombrott. Mindre invasiva kirurgiska behandlingsformer har också kommit på marknaden, med gemensam nämnare att på ett eller annat

sätt tillföra värme till prostatakörteln med avsikt att destruera vävnaden. Exempel på sådana metoder är interstitiell laserkoagulation (ILC) [5], högintensivt fokuserat ultraljud (HIFU) [6], transuretral nålablation (TUNA) [7] och transuretral mikrovågstermoterapi (TUMT).

Dessa metoder har under det senaste decenniet använts i klinisk vardag. Kliniska studier har genomförts vid olika centrum, i större eller mindre omfattning, och metoderna är föremål för utvärdering och vidare utveckling. Av dessa metoder är TUMT den som varit mest spridd i Sverige, och denna artikel avser att beskriva var vi står idag när det gäller denna behandlingsform.

Mikrovågor och prostatabehandling

Mikrovågor är elektromagnetisk strålning, och de frekvenser som används vid prostatabehandling ligger



Figur 1. Transuretral mikrovågstermoterapi: Strålningsvärme kombinerad med fortledd vattenkylning. Temperaturmönster i prostatakörteln. Underlag till figuren hämtat från Journal of Urology 1997; 157: 431 [27].

Författare

ANDERS HALLIN

med dr, urologiska kliniken, Hud-
dinge sjukhus.

inom området 900–2 500 MHz. Under mikrovågornas transmission genom medier sker en gradvis absorption av mikrovågsenergin och värme uppstår. I vattenrik vävnad, såsom prostatakörteln, har drygt 90 procent av tillförd mikrovågsenergi absorberats inom fyra centimeter från mikrovågsantennen [8].

Redan på 1980-talet började man försöksvis destruera tumörceller i prostata med hjälp av transrektal mikrovågssuppvärmning [9]. Senare gjordes försök att behandla benign prostatahyperplasi på samma sätt [10]. På grund av att antennen var placerad i rektum kunde man inte uppnå högre temperaturer än 45°C (hypertermi) utan att tarmslemhinnan skadades. Någon celldöd uppstod inte heller i prostatavävnaden, och behandlingsformen har efter utvärdering inte visat sig vara effektiv [11].

Vid den fortsatta utvecklingen av tekniken har målet varit att via transuretralt införd kateter, med inbyggd mikrovågsantenn, behandla prostatakörteln med den mängd energi som behövs för att temperaturen i körteln skall överstiga 45°C och orsaka celldöd. Som skydd mot värmeskada på uretraslemhinnan genomströmmas behandlingskatetern av kylvatten. Strålningsvärme från mikrovågorna kombineras således med fortledd vattenkylning för att uppnå en celldödande effekt i prostataadenomen, med samtidigt skydd mot uretraskada [12] (Figur 1). Behandlingen kan genomföras polikliniskt i slemhinneanestesi.

Under början av 1990-talet användes lågenergi-protokoll, som kunde ge temperaturer upp till 65°C centralt i prostatakörteln [13]. Under de senaste åren har högenergi-protokoll utvecklats för att uppnå högre intraprostatiske temperaturer i avsikt att förbättra behandlingsresultatet.

Behandling med lågenergi-TUMT

De flesta publicerade studier om TUMT-behandling baseras på lågenergi-protokoll, och den utrustning som bäst utvärderats är Prostatron (EDAP Technomed, Frankrike) med mjukvaran Prostatsoft 2.0. Ett flertal centrum har erhållit liknande behandlingsresultat [14–16], med signifikant symtomlindring men en mindre uttalad flödesförbättring.

Långtidsuppföljningar på större patientgrupper över tre respektive fyra år är utförda. Dessa visar att endast 52 procent av patienterna har bestående symtomlindring efter tre år [17], och efter fyra års uppföljning är endast 23 procent av de initialt behandlade patienterna nöjda med resultatet [18]. Dessa resultat bör jämföras med studier utförda

på män med obehandlad prostatism, som visar att 32 procent av patienterna har mindre uttalade symtom efter fem år [19] och att ända upp till 67 procent har oförändrade eller förbättrade symtom efter tre år [20].

Sham-kontrollerade studier har genomförts som påvisar ett bättre resultat i behandlingsgruppen än i den sham-behandlade gruppen. Uppföljningstiden i dessa rapporter är dock vanligen endast ett år eller kortare [21]. En nyligen publicerad studie, både placebo- och sham-kontrollerad, har dock inte kunnat påvisa vare sig kliniskt relevanta eller statistiskt signifikanta skillnader mellan behandlingsgrupperna [22].

Behandlingsresultaten efter lågenergi-TUMT är därför ej helt övertygande. Tyvärr är behandlingen ej heller fri från biverkningar med bland annat postoperativ urinretention hos cirka 25 procent, urinvägsinfektion hos 15 procent och erektil dysfunktion hos 5 procent [23]. Det är förhållande till tiden tveksamma behandlingsresultatet, tillsammans med biverkningarna, har gjort att antalet behandlingar med lågenergi-TUMT minskat dramatiskt i Sverige [opubl data, 1998].

Behandling med högenergi-TUMT

En målsättning hos ett flertal tillverkare av TUMT-utrustningar har varit att tillföra mer energi, och därmed skapa högre temperatur i prostatakörteln för att uppnå mer uttalad cellpåverkan/celldöd. Detta gäller bland annat Prostatron (med mjukvara Prostatsoft 2.5), ProstaLund (Lund Instruments AB, Sverige), Proscare (Bruker Medical, Frankrike) och ECP (Comair, Sverige).

Många variabler påverkar den intraprostatiske temperaturen. Två faktorer som effektivt begränsar celldödande temperaturnivåer i prostatakörteln är dels den högsta tillåtna värmegraden i rektalslemhinnan, vilken ej får nå upp till celldödande nivå, dels prostatakörtelns egen termoreglerande effekt, framför allt genom ökad blodgenomströmning under behandling och därmed borttransport av tillförd värme [24]. För kontroll av rektalslemhinnans temperatur används en rektal temperaturmätare som kontinuerligt under behandlingens gång mäter temperaturen i slemhinnan och begränsar temperaturen till maximalt 43,5°C.

Flera metoder har utvecklats för att under pågående behandling mäta den intraprostatiske temperaturen, däribland radiometrisk temperaturmätning [25] och temperaturmätning via intraprostatiske termosensorer [26]. En ytterligare förhöjning av temperaturen i

prostatakörteln under behandling anses ge större flödesökningar och ökar antalet patienter med god symtomlindring jämfört med lågenergi-TUMT [26, 27], dock är antalet randomiserade studier som jämför de båda behandlingsformerna litet.

I randomiserade studier som jämför transuretral resektion av prostata och TUMT med Prostatrons högenergi-mjukvara är resultaten divergerande. Från den flitigt publicerade gruppen i Nijmegen, Holland, rapporteras goda resultat [28], medan resultaten från Storbritannien är mindre positiva [24]. Andra maskintillverkare rapporterar också förbättrade resultat med högre energi. Studier från Uppsala (ProstaLund) visar att högre energinivåer och högre intraprostatiske temperaturer leder till större andel patienter som befrias från sin obstruktion och ökar andelen patienter som svarar på behandlingen från 40 till 60 procent [26]. Från Umeå (Bruker) har också rapporterats bättre behandlingsresultat med »heatshock strategy» än med tidigare lågenergi-protokoll [29].

Biverkningar

Teoretiskt bör ökad behandlingstemperatur i prostatakörteln ge ökat antal biverkningar, vilket också har rapporterats med övergången till högenergi-TUMT. Nästan alla dessa patienter måste ha kateter upp till två veckor efter behandlingen och upplever mer eller mindre besvärande dysuri i kombination med lätt hematuri [24]. Vidare får närmare hälften av patienterna ejakulationsstörningar (retrograd ejakulation eller anejakulation) efter behandlingen [30], medan allvarigare biverkningar efter TUMT-behandling är sällsynta.

Var står vi idag?

Efter kontakt med drygt hälften av de kliniker som har möjlighet att erbjuda TUMT-behandling i Sverige, visar det sig att behandlingsfrekvensen är dramatiskt lägre än vid början av 1990-talet. Vid ett flertal sjukhus har man helt upphört med denna behandlingsform. Lågenergi-protokoll används endast i obetydlig omfattning och högenergibehandlingar utförs framför allt vid de kliniker som fortsätter att vidareutveckla tekniken. Produktutveckling får anses vara befogad då tekniken, med öppenvårdsbehandling av en »folksjukdom», är tilltalande. Resultaten måste dock bli bättre på både kort och lång sikt för att metoden skall kunna konkurrera med eller ersätta andra behandlingsmetoder.

De utrustningar som idag finns på den svenska marknaden har inte varit föremål för jämförande studier, utan re-

sultaten har publicerats från olika centrum oberoende av varandra. De olika tillverkarna har de senaste åren sökt egna och åtskilda lösningar för att kunna optimera värmen i prostatavävanden. Av detta skäl vet vi inte idag om de olika maskinernas behandlingsresultat är kliniskt jämförbara.

Referenser

1. Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 495-507.
9. Servadio C, Leib Z. Hyperthermia in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1984; 5: 205-11.
11. Abbou CC, Payan C, Viens-Bitker C, Richard F, Boccon-Gibod L, Jardin A et al. Transrectal and transurethral hyperthermia versus sham treatment in benign prostatic hyperplasia: a double-blind randomized multicentre clinical trial. The French BPH Hyperthermia. *Br J Urol* 1995; 76: 619-24.
12. Devonec M, Berger N, Perrin P. Transurethral microwave heating of the prostate – or from hyperthermia to thermotherapy. *J Endourol* 1991; 5: 129-35.
14. de la Rosette JJ, Froeling FM, Debruyne FM. Clinical results with microwave thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1993; 23 suppl 1: 68-71.
15. Dahlstrand C, Walden M, Geirsson G, Pettersson S. Transurethral microwave thermotherapy versus transurethral resection for symptomatic benign prostatic obstruction: a prospective randomized study with a 2-year follow-up. *Br J Urol* 1995; 76: 614-8.
16. Tubaro A, Paradiso Galatioto G, Trucchi A, Begani A, Stoppacciaro A, Trucchi E et al. Transurethral microwave thermotherapy in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1993; 23: 285-91.
17. de Wildt MJ, d'Ancona FC, Hubregtse M, Carter SS, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Three-year followup of patients treated with lower energy microwave thermotherapy. *J Urol* 1996; 156: 1959-63.
18. Hallin A, Berlin T. Transurethral microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia: clinical outcome after 4 years. *J Urol* 1998; 159: 459-64.
19. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated »prostatism«. *Br J Urol* 1981; 53: 613-6.
21. de Wildt MJ, de la Rosette JM. Transurethral microwave thermotherapy: an evolving technology in the treatment of benign prostatic enlargement. *Br J Urol* 1995; 76: 531-8.
22. Nawrocki JD, Bell TJ, Lawrence WT, Ward JP. A randomized controlled trial of transurethral microwave thermotherapy. *Br J Urol* 1997; 79: 389-93.
23. Kirby RS, Williams G, Witherow R, Milroy EJ, Philp T. The Prostatron transurethral microwave device in the treatment of bladder outflow obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1993; 72: 190-4.
24. Ahmed M, Bell T, Lawrence WT, Ward JP, Watson GM. Transurethral microwave thermotherapy (Prostatron version 2.5) compared with transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a randomized, controlled, parallel study. *Br J Urol* 1997; 79: 181-5.
25. Eliasson TU, Abramsson LB, Pettersson GT, Damber JE. Responders and non-responders to treatment of benign prostatic hyperplasia with transurethral microwave

thermotherapy. *Scand J Urol Nephrol* 1995; 29: 183-91.

26. Wagrell L, Schelin S, Bolmsjö M, Brudin L. Intraprostatic temperature monitoring during transurethral microwave thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1998; 159: 1583-7.
27. de la Rosette JJ, d'Ancona FC, Debruyne FM. Current status of thermotherapy of the prostate. *J Urol* 1997; 157: 430-8.
28. d'Ancona FC, Francisca EA, Witjes WP, Welling L, Debruyne FM, De La Rosette JJ. Transurethral resection of the prostate vs high-energy thermotherapy of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia: long-term results. *Br J Urol* 1998; 81: 259-64.
29. Eliasson T, Damber JE, Teriö H. Pressure-flow studies before and after transurethral microwave thermotherapy of benign prostatic hyperplasia using lower and higher energy protocols. *Br J Urol*. Under publ.
30. de la Rosette JJ, de Wildt MJ, Hofner K, Carter SS, Debruyne FM, Tubaro A. High energy thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: results of the European Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol* 1996; 156: 97-101.

En fullständig referenslista kan erhållas från Anders Hallin, urologiska kliniken, Hud- dinge sjukhus, 141 86 Huddinge. E-post: Anders.Hallin@karo.ki.se

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Summary

Thermotherapy for prostatic hyperplasia; research and development called for

Anders Hallin

Läkartidningen 1999; 96: 3520-2.

Symptomatic benign prostatic hyperplasia is to be considered an endemic disease, and the treatment of these problems of elderly men constitutes a substantial drain on health care resources. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) is one of many new treatment methods introduced in Sweden since the beginning of the decade. The article consists in a review of results obtained with TUMT, and discussion of further development of the technique at present under way in this country.

Correspondence: Dr Anders Hallin, Dept of Urology, Huddinge sjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden.
E-mail: anders.hallin@karo.ki.se

Ny Europastandard för medicinska gasanläggningar

Hur kommer Sverige att påverkas av en ny Europastandard för medicinska gasanläggningar, och gäller Spri-råd 6.1 från 1991 fortfarande? Eftersom sjukvårdshuvudmän och andra inblandade är osäkra om detta redovisar vi en sammanfattning av Socialstyrelsens beslut i frågan.

Även om det kommer en ny standard (SS-EN 737-3 Medicinska gassystem – Del 3: Medicinska centralgasanläggningar) är de svenska reglerna för medicinska centralgasanläggningar i huvudsak oförändrade. Spri råd 6.1 (Säkerhetsnormer för medicinska gasanläggningar) är visserligen föråldrade men gäller för egentillverkade gasanläggningar, tills råden under våren 2000 ersätts av en ny handbok från Hälso- och sjukvårdsstandardiseringsgruppen (HSS), som 1991 övertog Spris standardiseringsroll för medicinsk utrustning.

De egentillverkade gasanläggningarna är sådana som huvudmännen i Sverige låtit uppföra för eget bruk med hjälp av konsulter och installatörer. Ännu har vi inte här mött den typ av anläggningar som europastandarden skrivits för, nämligen sådana som marknadsförs av en tillverkare som totalentreprenad.

I sådana fall skall anläggningen uppfylla kraven i SS-EN 737-3 och slutbesiktigas av s k anmänt organ, ett kontrollorgan (provningsanstalt) som föreskrivs i det medicintekniska regelverket inom EU. Detta gäller både vid om- och tillbyggnad av sådana anläggningar.

Mekaniska och elektriska komponenter som ingår i medicinska centralgasanläggningar måste uppfylla säkerhetsbestämmelserna (de s k väsentliga kraven) i det medicintekniska EU-direktivet (93/42/EEC), antingen genom att de uppfyller kraven i olika produktstandarder eller genom att komponenttillverkaren på annat sätt kan styrka att direktivets krav uppfylls. Då får produkterna CE-märkas. Direktivets övergripande krav tolkas i den standard för medicintekniska produkter (EN 737-3) som ligger bakom detaljreglerna i SS-EN 737-3.

De medicinska gaser som transporteras i anläggningen är läkemedel och skall följa Läkemedelsverkets föreskrifter för medicinska gaser.

Ytterligare upplysningar kan fås på HSS, tel 08-702 49 11 eller via E-post: h.feychting@stockholm.mail.telia.com
Mats Lundin Hans Feychting
VD, HSS f d klinikchef,
Stockholm projektledare
Stockholm