

Godartad prostataförstoring med avflödes hinder

En systematisk litteraturöversikt

September 2011



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder.

SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU ger ut flera rapportserier. I "SBU Utvärderar" har SBU:s expertgrupper själva gjort den systematiska utvärderingen. Serien omfattar både etablerade metoder (gula rapporter) och nya metoder (Alert). "SBU Kommenterar" sammanfattar och kommenterar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU svarar också på frågor direkt från beslutsfattare i vården via SBU:s Upplysningstjänst.

Välkommen att läsa mer om SBU:s rapporter och verksamhet på www.sbu.se.

Denna utvärdering publicerades år 2011. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

Denna rapport (nr 209) kan beställas från:

SBU, Box 3657, 103 59 Stockholm
Besöksadress: Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
www.sbu.se • E-post: info@sbu.se

Grafisk produktion av BERG

Tryckt av Elanders, 2011

Rapportnr: 209 • ISBN 978-91-85413-45-4 • ISSN 1400-1403

Godartad prostataförstoring med avflödes hinder

En systematisk litteraturöversikt

Projektgrupp

Anders Spångberg
(ordförande)

Christer Ahlstrand

David Bergqvist

Helena Dahlgren

(projektledare
fr o m juni 2009)

Peter Ekman

Magnus Fall

Bo Freyschuss
(projektledare

t o m maj 2009)

Kerstin Hagenfeldt

Hans Hedelin

Kickan Håkanson
(projektassistent)

Jonas Lindblom

(informatiker)

Lars Malmberg

Lars-Åke Marké
(hälsoekonom)

Anders Mattiasson

Ulla Molander

Leif Rentzhog

Robert Svartholm

Johan Teiler

Johan Wallin

(bitr projektledare
fr o m juni 2009)

Externa granskare

Ralph Peekar

Nils Rodhe

Anders Rane

Trygve Talseth

Jan-Erik Johansson

Övriga medverkande

Louise Emilsson

Anna Falk

Amelie Frie

Hannes Laaksonen

Karin Sundström

Sayid Zomorodi

Innehåll

SBU:s sammanfattning och slutsatser	13
1. Inledning	59
1.1 Varför utvärderar SBU godartad prostataförstoring med avflödeshinder?	59
1.2 Definitioner	61
1.3 Vilka är de viktigaste frågorna?	62
1.4 Symtom och sjukdomsbild	64
1.5 Etiologi och patogenes	66
1.6 Patofysiologi	67
1.7 Epidemiologi	69
1.8 Diagnostik	71
1.9 Naturalförlopp	78
1.10 Behandling med läkemedel och naturläkemedel	79
1.11 Behandling med operation och minimalinvasiva metoder	81
1.12 Avlastning av blåsan med kateter i samband med urinretention	84
1.13 Diskussion om utfallsmått	86
1.14 Riktlinjer i Sverige och andra länder	88
2. Metodbeskrivning	93
2.1 Litteratursökning	93
2.2 Urval av studier	93
2.3 Dataextraktion och kvalitetsbedömning av ingående studier	94
2.4 Sammanvägd bedömning och evidensgradering	95
2.5 Metaanalyser och statistisk beräkning	97
3. Samhällets kostnader för BPH och nuvarande behandlingspraxis	99
3.1 Samhällets kostnader för BPH	99
3.2 Praxis för behandling av BPH i Sverige år 2009	106
3.3 Diskussion	114

4. Diagnostiska metoder	119
4.1 Utredning av män med LUTS	119
4.2 Tryck-flödesmätning	141
4.3 Flödesmätning	161
4.4 Tidsmiktion	187
4.5 Miktionslista	195
4.6 Resturin	203
4.7 Storleksbestämning av prostata med transrektalt ultraljud (TRUL) eller andra bildgivande tekniker	219
4.8 Storleksbestämning av prostata med rektalpalpation	245
4.9 Prostataspecifikt antigen (PSA)	259
4.10 Symtomskalor	283
4.11 Sammanfattning och kommentarer	307
5. Behandling med läkemedel och naturläkemedel	315
5.1 Inledning	315
5.2 Alfablockerare	321
5.3 5-alfareduktashämmare (5-ARI)	345
5.4 Behandling med 5-alfareduktashämmare (5-ARI) och alfablockerare i kombination och i jämförelse med varandra	369
5.5 Naturläkemedel	385
6. Kirurgisk behandling	407
6.1 Inledning	407
6.2 Transuretral resektion av prostata med monopolär teknik (monopolär TURP)	411
6.3 Öppen operation (prostektomi, adenomenukleation av prostata)	433
6.4 Bipolär transuretral resektion (B-TURP)	451
6.5 Transuretral elektrovaporisation av prostata (TUVP)	471
6.6 Bipolär transuretral elektrovaporisation av prostata (B-TUVP)	485
6.7 Transuretral incision av prostata (TUIP)	497
6.8 Transuretral mikrovågsbehandling (TUMT) med hög effekt	515
6.9 Holmiumlaser-enukleation av prostata (HoLEP)	533
6.10 Behandling med KTP-laser ("grön laser")	549
6.11 Risken för venös tromboembolism vid BPH-kirurgi	559

7. Sociala och etiska aspekter	573
7.1 Sammanfattning	573
7.2 Inledning	575
7.3 Livskvalitet och LUTS/BPH	577
7.4 Sexuell funktion och LUTS/BPH	582
7.5 Livskvalitet hos närstående till män med LUTS/BPH	584
7.6 Bedömning av de i rapporten utvärderade behandlingsmetoderna vid BPH ur etisk och social synpunkt	587
7.7 Vikten av information	588
7.8 Diskrimineras vissa grupper?	589
8. Hälsoekonomiska aspekter	597
8.1 Huvudresultat	597
8.2 Inledning	598
8.3 Litteratursökning och urval av studier	600
8.4 Resultat av litteraturgenomgången	603
8.5 Diskussion	619
8.6 Sammanfattning av resultaten	626
9. Avslutande diskussion och kunskapsluckor	641
9.1 Diagnostik	641
9.2 Behandling	643
9.3 Kunskapsluckor och forskningsbehov	659
10. Ordlista	665
11. Projektgrupp och externa granskare, bindningar och jäv	679

Bilaga 1. Tabellverk

Publicerad på www.sbu.se/bph

Bilaga 2. Sökstrategier

Publicerad på www.sbu.se/bph

Bilaga 3. Diagnostisk förmåga

Publicerad på www.sbu.se/bph

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Health Technology Assessment

SBU:s sammanfattning och slutsatser

Slutsatser

Godartad prostataförstoring (benign prostatahyperplasi, BPH) är ett vanligt tillstånd som med stigande ålder drabbar i princip alla män. En del av dessa män får urineringsproblem och cirka 4 500 opereras varje år för en förstörd prostata. Många med lindrigare besvär behandlas med läkemedel eller behöver ingen behandling alls. Avflödeshinder kan obehandlat ge allvarlig urinretention som skadar njurarna, och en urin-stämning kan vara livshotande.

För att avgränsa den grupp av män där problemen med urineringen beror på en förstörd prostata används ett tiotal olika diagnostiska metoder. När det gäller behandling finns det flera olika kirurgiska metoder, varav några är väl etablerade och andra av mer experimentell karaktär. Under 1990-talet har också flera läkemedel introducerats. SBU har därför bedömt att det funnits ett behov av att göra en systematisk genomgång av den vetenskapliga grunden för dessa olika metoder. Nedan följer de viktigaste slutsatserna av arbetet.

- ❑ Det finns ingen enskild *diagnostisk metod* som kan fastställa att en patient har en förstörd prostata som skapar avflödeshinder. Andra diagnoser måste uteslutas, prostatans storlek behöver uppskattas och förmågan att urinera utvärderas. En kombination av flera undersökningsmetoder kan, vid entydiga resultat, ge en hög sannolikhet för att avflödeshinder finns eller saknas. Vid oklara resultat kan en mer invasiv metod, tryckmätning i urinblåsan, behöva göras.
- ❑ I rapporten redovisas granskningen av två typer av *läkemedel*, med olika verkningsmekanismer. Den genomsnittliga effekten av läkemedel är blygsam, även om enskilda patienter kan ha nytta av dem. Dessa kan dock inte i förväg identifieras, varför det är av stor bety-

delse att noggrant och systematiskt följa upp effekterna av en påbörjad medicinering. Det finns också flera *naturläkemedel* som tycks ha viss effekt, men underlaget här är mer begränsat. Läkemedel används i första hand för patienter med måttliga besvär.

- ❑ *Kirurgisk behandling* används i första hand för patienter med svårare besvär. Den dominerande metoden är bortopererande av prostatavävnad genom urinröret, TURP (transuretral resektion av prostata). Av de mindre invasiva metoderna är behandling med mikrovågor den dominerande, TUMT (transuretral mikrovågsbehandling). Den tycks dock inte vara lika effektiv när det gäller att förbättra symtom och urinflöde. Risken för att ny behandling behövs senare är också större. Nya operativa metoder har utvecklats vid olika centra med syftet att ge lika goda effekter som TURP, men med något färre biverkningar. Det är angeläget att sådana metoder sprids inom ramen för vetenskapliga studier.
- ❑ Studier visar att män med symptomgivande prostataförstoring har minskad *livskvalitet och sexuell funktion*; även deras partner påverkas av tillståndet. *Saklig information* inför behandling med läkemedel eller kirurgi ökar individens kunskap och autonomi.
- ❑ *Behandlingspraxis för godartad prostataförstoring varierar* i de olika landstingen och skiljer sig åt när det gäller läkemedelsanvändning, antal operationer och val av kirurgiska ingrepp. Dessa skillnader och de bakomliggande orsakerna behöver analyseras ytterligare.
- ❑ *Hälsoekonomiska analyser* visar att kirurgisk behandling är mest kostnadseffektiv för män med svårare besvär. Läkemedelsbehandling framstår som ett kostnadseffektivt *initialt* alternativ för de män som har måttliga besvär.

Syfte och bakgrund

Utvecklingen av nya metoder att behandla godartad prostataförstoring med avflödes hinder har resulterat i varierande praxis mellan olika sjukvårdsområden. Fördelningen av ansvaret mellan primärvård och urolo-

gisk specialistvård skiljer sig beroende på lokala resurser och traditioner. Behandlingsrutinerna kan variera avsevärt. Kostnaderna för omhändertagande av den aktuella patientgruppen har successivt sjunkit, vilket kan bero på striktare indikationer för kirurgi, en ökad effektivisering eller eventuellt att patientgruppen får stå tillbaka för andra mer angelägna ingrepp. En genomgång av detta sjukdomsområde är därför motiverad.

Inom urologin används flera begrepp för att beskriva problem från de nedre urinvägarna:

- LUTS (lower urinary tract symptoms) innebär symtom som kan tyda på störd funktion i urinblåsan och/eller urinröret.
- BPO (benign prostatic obstruction) avser avflödeshinder i urinröret pga godartad prostataförstoring.
- BPH (benign prostatic hyperplasia) avser diagnos som har påvisats genom mikroskopisk undersökning av vävnadsprov (histologi), men termen används också för att beteckna det kliniska tillståndet godartad prostataförstoring.

Vid BPO utvecklas symtomen oftast gradvis under flera år. Patienten har täta urineringar och trängningarna blir snabbt tvingande. Symtomen är speciellt besvärande på natten då de kan störa sömnen. Tömnings-symtom uppträder ofta samtidigt men är till en början inte så störande för patienten. Urinstrålen blir svagare, det är svårare att starta vattenkastningen, tömningen tar längre tid, avbrott i strålen kan förekomma, patienten måste krysta för att tömma och en känsla av att blåsan inte töms helt kan uppträda.

Gruppens uppdrag

Projektgruppens uppdrag har varit att göra en systematisk genomgång av den vetenskapliga litteraturen rörande olika metoder för diagnostik, läkemedelsbehandling och kirurgisk behandling av godartad prostataförstoring med avflödeshinder. I uppdraget har också ingått att belysa

nuvarande praxis i Sverige, samt hälsoekonomiska och etiska aspekter. De viktigaste frågeställningarna har varit:

- Vilka metoder ska användas vid utredning av män med urineringsproblem?
- Hur kan vi avgränsa de patienter som bör behandlas?
- Hur ska avvägningen mellan farmakologisk och kirurgisk behandling göras?
- Finns det anledning att öka användningen av nya kirurgiska metoder?
- Hur bör patientens preferenser vägas in i valet av behandling?
- Vilka etiska eller sociala problem bör uppmärksammas?
- Vilka behandlingsmetoder är mest kostnadseffektiva?
- Hur ser behandlingspraxis ut i Sverige?

Metod vid litteraturgenomgången

Rapporten bygger på en systematisk genomgång av den vetenskapliga dokumentationen på området. Sökning har skett i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase från januari 1975 fram till november 2008. En uppdaterande sökning har gjorts i januari 2011. Alla titel- och abstraktlistor som framkommit genom sökningen och de studier som därefter beställts i fulltext har granskats av minst två experter. Inklusions- och exklusionskriterier har fastställts i förväg. Granskningen av studiernas kvalitet har skett med stöd av särskilda mallar. I behandlingsavsnitten har den samlade evidensstyrkan för varje resultat bedömts enligt det så kallade GRADE-systemet. För att beräkna genomsnittliga behandlingseffekter har studiernas resultat sammanvägts i metaanalyser. Resultaten rörande diagnostik, etiska och sociala aspekter samt hälsoekonomi har inte graderats.

Faktaruta 1 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effekttorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-responssamband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (++++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (+++)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (+)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studie har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Diagnostik

För att ringa in den grupp av patienter som har problem med urinflödet pga godartad prostataförstoring krävs att vissa viktiga diagnoser har uteslutits eller är osannolika. Dessa är urinvägsinfektion, prostatacancer, blåscancer och neurogen blåsfunktionsrubbnig. Även när dessa diagnoser har uteslutits finns det andra tillstånd som ger likartade symtom. De vanligaste diagnoserna förutom BPO är svag muskulatur i urinblåsan, överaktiv blåsmuskel (blåsan dras samman spontant utan viljestyrd kontroll), stor urinproduktion under hela dygnet eller endast under natten samt små förändringar i nervsystemet som försämrar blåsans funktion utan att ge några uppenbara neurologiska symtom i övrigt.

I den fortsatta utredningen utvärderar man patientens symtom och besvär, skattar prostatas storlek och gör mätningar på urineringen för att bedöma blåstömningens förmågan. I vissa fall mäter man också trycket i urinblåsan för att säkert kunna skilja mellan avflödeshinder i urinröret och en svag blåsa.

Symtom och besvär

Symtomen mäts för att avgöra sjukdomens svårighetsgrad och för att kunna registrera förändringar. Det är viktigt att veta hur länge patienten har haft symtom och vilket eller vilka symtom som är mest besvärande för just honom.

Symtomen utvärderas med ett frågeformulär, IPSS (International Prostatic Symptom Score), som patienterna själva fyller i. Detta formulär används över hela världen. I Sverige används det regelmässigt av urologer och även på många vårdcentraler. Patientens svar får 0–5 poäng på sju symtomfrågor och poängtalet varierar därmed från 0 till 35. Ett poängtal på 0–7 klassificeras som inga/lätta symtom, 8–19 poäng som måttliga symtom och 20–35 poäng som svåra symtom. En nackdel med IPSS är att inkontinens inte finns med bland symtomen. Det finns andra symtomskalor som är likvärdiga, men fördelen med IPSS är att den är i så allmänt bruk och att man kan jämföra patientgrupperna i studier.

	Inte alls	Mindre än 1 gång av 5	Mindre än hälften av gångerna	Ungefär hälften av gångerna	Mer än hälften av gångerna	Nästan alltid
1. Under den senaste månaden, hur ofta har Du haft en känsla av att inte tömma blåsan fullständigt efter att Du slutat urinera?	0	1	2	3	4	5
2. Under den senaste månaden, hur ofta har Du varit tvungen att urinera igen mindre än 2 timmar efter att Du slutat urinera?	0	1	2	3	4	5
3. Under den senaste månaden, hur ofta har Du funnit att Du stoppade upp och startade igen flera gånger när Du urinerade?	0	1	2	3	4	5
4. Under den senaste månaden, hur ofta har Du funnit det svårt att skjuta upp urineringen?	0	1	2	3	4	5
5. Under den senaste månaden, hur ofta har Du haft svag urinstråle?	0	1	2	3	4	5
6. Under den senaste månaden, hur ofta har Du varit tvungen att trycka på eller krysta för att starta urineringen?	0	1	2	3	4	5
7. Under den senaste månaden, hur många gånger gick Du oftast upp för att urinera från det att Du lade Dig tills Du steg upp på morgonen?	Aldrig	1 gång per natt	2 gånger per natt	3 gånger per natt	4 gånger per natt	5 eller fler gånger
	0	1	2	3	4	5

Figur 1. Frågeformulär för IPSS.

Till IPSS-formuläret finns en senare tillagd fråga om bedömning av besvär. Den lyder: "Om Du skulle leva resten av livet med urinvägs-sjukdomen precis som det är nu, hur skulle Du känna Dig inför detta?" Alternativen anges i en sjugradig skala från 0 "glad" till 6 "förskräcklig". Besvärfrågan förekommer i Sverige i något olika varianter.

Diagnostiska metoder

Prostatastorlek

Den enklaste metoden för att skatta prostatastorlek är *rektalpalpation* (undersökning med fingret via ändtarmen) som också används för att hitta prostatatumörer. En mer exakt metod är *transrektalt ultraljud*, *TRUL*. Man använder då en ultraljudssändare som förs in i ändtarmen och som ger bilder av prostata i tvär- och längdsnitt. Från dessa bilder kan prostatavolymen beräknas. En tredje metod är att analysera *prostata-specifikt antigen*, *PSA*, i ett blodprov. PSA-värdet stiger vid prostataförstoring och även vid andra prostatasjukdomar.

Blåstömningsförmåga

Urinflöde, hur stor den tömda volymen är per tidsenhet, respektive resturin, hur mycket som finns kvar i blåsan efter urineringen, ger mått på blåstömningsförmågan. Att värdena ligger utanför gränsvärdena säger emellertid inget om orsaken. För att kunna avgöra om detta sannolikt beror på avflödeshinder eller svag blåsa behövs mer information.

Den mest tillförlitliga icke-invasiva metoden är *flödesmätning* som används vid specialistmottagningar för urologi. Vid mätningen erhålls en kurva som visar hur snabbt urinen rinner ut under hela urineringen. Det värde i mätningen som vanligen bedöms är det maximala flödet, $Q_{\max}$. En begränsning med flödesmätning är att urinflödet bl a är beroende av urinvolymens storlek. Många patienter misslyckas med att tömma tillräckligt stor mängd vid mottagningsbesöket och då blir mätningen obedömlig.

En enklare typ av flödesmätning är *tidsmiktion*. Patienten gör denna mätning hemma och mäter hur lång tid det tar att tömma 1 dl urin. Den enda utrustning som behövs är en bägare där 1 dl är markerat och en klocka som mäter sekunder. En fördel med tidsmiktion är att man enkelt kan göra en sammanvägning av 10–15 mätningar. Nackdelen är att den endast används i Sverige. Den används inte i internationella studier och är bristfälligt vetenskapligt validerad.

En annan enkel metod är *miktionslista* som innebär att patienten skriver upp klockslag och tömd volym vid varje urinering, vanligen under två

dygn. Ju mindre de största urinportionerna är, desto mer påverkad är urineringen. Fördelen med miktionslista är att den ger en mer tillförlitlig bild av urineringsfunktionen än anamnesen. Nackdelarna är att miktionslista sällan tas med i studier där behandling utvärderas.

Den traditionella metoden att *mäta resturin* är att man efter urineringen tömmer ut det som finns kvar i blåsan med en kateter. Metoden kan i ogynnsamma fall medföra urinvägsinfektion. Numera används därför ofta enklare ultraljudsapparater som tagits fram för att enbart mäta resturin. Dessa apparater finns vid specialistkliniker och på en del vårdcentraler. Det är viktigt att hitta de få patienter som har mycket stor resturin. Dessa patienter löper risk att utveckla njurskada eller skada på blåsmuskeln och behöver därför någon åtgärd. Nackdelen med att mäta resturin är att mängden kan variera så mycket från gång till gång och att flera mätningar därmed behövs.

Orsak till nedsatt blåstömningsförmåga

För att avgöra om en nedsatt blåstömningsförmåga beror på svag blåsa eller avflödeshinder i urinröret, genomförs en *urodynamisk undersökning (tryck-flödesmätning)*. Då mäts trycket i blåsan och urinflödet samtidigt. En kateter med två kanaler förs in i urinröret. Den ena kanalen används för att fylla blåsan med vätska och den andra för tryckmätningen. Tekniken är invasiv och resurskrävande. Man brukar därför inte använda tryck-flödesmätning på alla patienter med LUTS. Resultatet av undersökningen ger oftast men dock inte alltid vägledning om fortsatt handläggning. Vid oklara fynd måste värderingen av övrig klinisk information fördjupas.

Diagnostisera eller utesluta andra sjukdomar

De undersökningsmetoder som har nämnts ovan används för att diagnostisera eller gradera godartad prostataförstoring med avflödeshinder (BPO). En del av dem används även för att söka efter andra sjukdomar än BPO. *Rektalpalpation* och *PSA* används i kombination med andra metoder för att upptäcka prostatacancer. *Miktionslistan* används för att hitta personer som har många miktationer pga stor urinmängd och personer som urinerar flera gånger nattetid pga stor nattlig urinmängd. Med

tryck-flödesmätning kan personer som har svag urinblåsa eller neurogen blåsrubbning identifieras.

Andra undersökningar, som inte ger någon eller endast begränsad information om LUTS som tyder på BPO, kan användas av differentialdiagnostiska skäl. Dessa undersökningar granskas inte i den här rapporten. *Urinsticka* för att hitta urinvägsinfektion brukar rekommenderas i riktlinjer för BPH. *Serum-kreatinin* analyseras i blodprov i syfte att skatta njurarnas funktion. Det är viktigt för att identifiera den begränsade grupp där njurfunktionen påverkats. *Cystoskopi*, inspektion av urinröret och blåsan, kan användas i samband med diagnostik av förträngning i urinröret, blåscancer, blåsdivertikel och blåssten. *Cystometri*, undersökning av blåsans fyllnadsfas vid urodynamik, kan påvisa en överaktiv blåsmuskel som kan bero på neurogen blåsrubbning.

Röntgenundersökningar används nästan inte alls vid utredning av symtom från nedre urinvägarna hos vuxna, utom då man behöver påvisa orsaken till njurpåverkan, t ex sten i urinledaren och blåsan.

Faktaruta 2 Diagnostiska metoder vid utredning av män med LUTS tydande på BPO.

Diagnostisk metod	Beskrivning	Erhållen information
Metoder som framför allt utvärderar besvärsgrad		
Anamnes	–	Tidigare urologisk sjukdom Andra sjukdomar Patientens största problem Besvärsgrad
Symtomskattning	IPSS ¹ eller annan validerad skala	Ingen differentialdiagnostisk information Korrelation till besvärsgrad
Besvärsskattning	SPI ² , BII ³ eller besvärssfrågan till IPSS	Behov av behandling

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 2 fortsättning

Metoder som framför allt utvärderar prostatastorlek		
Rektalpalpation	–	Prostatastorlek Misstanke om prostatacancer
TRUL	Transrektal ultraljudsundersökning	Prostatavolym
Metoder som framför allt utvärderar miktionsförmågan		
Tidsmiktion	Antal sek för att tömma 100 ml	Gradering av blåstömningsförmåga
Miktionslista	Tid och volym för alla miktationer under 24 tim	Gradering av blåstömningsförmåga Stor urinvolym under 24 tim eller natten Gradering av besvärsgrad Inkontinens
Resturin	Mätning med ultraljud	Gradering av blåstömningsförmåga
Flödesmätning	Flödeskurva för en hel miktion $Q_{\max}^4$, kurvform	Gradering av blåstömningsförmåga Misstanke om neurogen blåsrubbning
Metod som utvärderar orsaken till nedsatt miktionsförmåga		
Tryck-flödesmätning	Flöde och detrusortryck under miktionen	Gradering av avflödeshinder och blåsans kontraktilitet Misstanke om eller påvisande av neurogen blåsrubbning
Metoder som framför allt diagnostiserar andra sjukdomstillstånd		
Urinsticka	Leukocyter, Nitrit	Kan påvisa infektion
PSA ⁵	Blodprov	Korrelation till prostatastorlek Misstanke om prostatacancer
Kreatinin	Blodprov	Mäter njurfunktionen
Cystoskopi	Inspektion av urinrör och urinblåsa	Prostatastorlek, blåssten Kan påvisa andra sjukdomar
Cystometri	Detrusortryck under blåsans fyllnadsfas	Kan påvisa överaktiv detrusor Misstanke om eller påvisande av neurogen blåsrubbning

¹ IPSS = International Prostatic Symptom Score, ² SPI = Symptom Problem Index,

³ BII = BPH Impact Index, ⁴ Q_{max} = maximalt flöde, ⁵ PSA = Prostataspecifikt antigen

Resultat rörande diagnostik

Nedan följer de viktigaste slutsatserna från granskningen av den vetenskapliga litteraturen rörande de diagnostiska metoder som behandlats i rapporten. Begreppen stor, viss, begränsad och otillräcklig återspeglar hur stabilt det vetenskapliga underlaget bedömts vara.

Tryck–flödesmätning

Den slumpmässiga variationen av trycket i urinblåsan och resistansen i urinröret för en och samma individ är stor.

Det är ingen systematisk skillnad på tryck–flödesundersökningar utförda vid olika tillfällen, men vid samma undersökning har den andra och följande urineringsar lägre tryck och uretraresistans än den första.

Tryck–flödesmätning har viss förmåga att förutsäga behandlingsresultatet vid operation av män som kan urinera och är utan kateter.

Det går inte att avgöra om tryck–flödesmätning kan förutsäga behandlingsresultatet vid operation av män som inte kan urinera och har kateter.

Det går inte att avgöra om tryck–flödesmätning kan förutsäga behandlingsresultatet vid läkemedelsbehandling och exspektans.

Kommentarer

Allmänt sett har tryck–flödesmätning stort värde för flera patientgrupper. Tryck–flödesmätningen kvantifierar motståndet i urinröret och kraften i blåssammandragningen väl, men pga överlappning mellan sjuka och friska är det inte ovanligt med ett svar som inte ger en klar vägledning. Detrusortrycket och uretraresistansen varierar så mycket att flera miktioner behöver bedömas. För att uppnå precisionen ± 10 cm H₂O behöver fyra till fem mätningar utföras.

Tryck–flödesmätning har en viss förmåga att förutsäga resultatet vid operation av patienter utan kateter men endast i en av studierna angavs resultatet så att förmågan gick att kvantifiera på ett bra sätt.

Flödesmätning

Den slumpmässiga variationen för registrering av maximalt flöde för en och samma individ är stor.

Variationen mellan bedömare är stor. I en studie har man undersökt hur samma bedömare klassificerat samma flödeskurva och även då var variationen stor.

En mätning av maximalt flöde har begränsad förmåga att diagnostisera avflödeshinder. Att använda medelvärdet av flera mätningar förbättrar den diagnostiska förmågan.

Det går inte att avgöra om maximalt flöde kan förutsäga resultatet vid behandling med TURP eller TUMT. Resultaten är motstridiga.

Kommentarer

Allmänt sett har flödesmätning stort värde för flera patientgrupper, bl a för att fastställa om urineringen är normal eller inte. Osäkerheten i en bestämning av maximalt flöde är så stor att flera mätningar behövs. För att uppnå precisionen $\pm 2,5$ ml/s behövs tre mätningar.

En del av variationen mellan och inom bedömare bör kunna minskas genom att förbättra och diskutera kriterierna för hur man ska skatta maximalt flöde. Sannolikheten för att avflödeshinder föreligger ökar ju lägre det maximala flödet är.

Tidsmiktion

Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen av tidsmiktion är för en och samma individ.

Tidsmiktion har begränsad förmåga att diagnostisera lågt flöde.

Det finns inga studier på tidsmiktions förmåga att diagnostisera avflödeshinder.

Det går inte att avgöra om tidsmiktion kan förutsäga resultatet av behandling.

Kommentarer

Tidsmiktion har utvärderats mycket sparsamt i vetenskapliga studier. Frånvaron av evidens för att man har nytta av tidsmiktion ska inte ses som ett skäl att sluta utföra undersökningen. Det finns både klinisk erfarenhet och teoretiska argument som talar för att tidsmiktion ger liknande diagnostisk information som flödesmätning. Vid utförandet av tidsmiktationer gör patienten i regel 10–15 mätningar.

Miktionslista

Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen är för en och samma individ när det gäller registreringen av antalet urineringar på dagen, antalet urineringar på natten, antalet inkontinensepisoder eller tömd volym.

Det går inte att avgöra om tömd volym har förmåga att diagnostisera avflödeshinder.

Kommentarer

Allmänt sett har miktionslistan ett värde för flera patientgrupper, bl a för att fastställa urinmängder under dagen och natten samt för att avgöra om urineringen är normal eller inte.

Det är oklart hur många dagar man behöver föra miktionslista. Sannolikt behöver den föras under minst två dagar. Erfarenheten talar för att man har nytta av att mäta dygnsmängden urin, registrera antalet miktationer och mäta tömda volymer.

Resturin

Den slumpmässiga variationen för mätning av resturin för en och samma individ är stor.

Resturin har begränsad förmåga att diagnostisera avflödeshinder.

Även förmågan att diagnostisera lågt flöde är begränsad.

Det går inte att avgöra om resturin kan förutsäga resultatet vid behandling med TURP, resultaten i studierna är motstridiga.

Resturin har begränsad förmåga att förutsäga resultatet vid behandling med läkemedel eller exspektans.

Kommentarer

När resturin mäts behövs flera mätningar för att öka precisionen. Resturin har begränsat värde för att diagnostisera avflödeshinder eller förutsäga behandlingsresultat vid prostataförstoring.

Resturin är framför allt av värde för att hitta den lilla gruppen av patienter som har mycket stor resturin och blåsinkompensation. Mätning av resturin fungerar bättre för att utvärdera miktionen på gruppnivå än för enskilda patienter, där slumpen påverkar resultaten i så hög grad.

Storleksbestämning av prostata med TRUL

Den slumpmässiga variationen av prostatavolymen bestämd med TRUL för en och samma individ varierar med metodik och undersökare och den ökar också med prostatas volym.

Variationen är lägre i studier med en eller få specialinriktade undersökare och i studier med 3D-ultraljud och planimetri.

Vid skattning med formeln för en ellipsoid underskattas prostatavolymen med 6–15 ml, mer för kraftigt förstorade prostatakörtlar.

Prostatavolymen mätt med ultraljud har begränsad förmåga att diagnostisera avflödeshinder.

Förmågan att diagnostisera lågt flöde är sämre.

Det går inte att avgöra prostatavolymens förmåga att förutsäga resultatet av operation.

Förmågan att förutsäga resultatet av läkemedelsbehandling är begränsad.

Kommentarer

Osäkerheten i en mätning av prostatavolymen är stor. För att öka säkerheten bör man om möjligt göra flera volymbestämningar och de bör

gärna utföras av olika undersökare. Ökad träning i ultraljud för urologer kan övervägas, liksom möjlighet till mätning med 3D-ultraljud eller planimetri. Sannolikheten för att avflödeshinder föreligger ökar med prostatavolymen.

Storleksbestämning av prostata med rektalpalpation

Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen av storleksbedömning av prostata med rektalpalpation är för en och samma individ.

Vid skattning av prostatavolymen med rektalpalpation finns det ett systematiskt fel med underskattning av den sanna storleken. Mer detaljerad analys visar att volymer under cirka 25 ml överskattas något och att volymer över cirka 30 ml underskattas relativt kraftigt.

Det går inte att avgöra hur överensstämmelsen är mellan rektalpalpation och TRUL för olika bedömare. Tillgängliga data talar för att olika bedömare skattar prostatavolymen olika väl vid jämförelse med TRUL.

Rektalpalpation har begränsad förmåga att diagnostisera en stor prostata. Sensitiviteten är låg och specificiteten hög för att diagnostisera prostatavolymer över 50 ml. Resultaten är något heterogena.

Det går inte att avgöra om storleksbedömning av prostata med rektalpalpation har förmåga att diagnostisera avflödeshinder eller förutsäga behandlingsresultat.

Kommentarer

Rektalpalpation behöver användas för storleksbestämning av prostata vid vårdcentraler även om precisionen inte är så bra. Genom att man blir medveten om tendensen att man uppfattar att prostata har en storlek nära medelvärdet på 25–30 ml bör man kunna kompensera något för detta systematiska fel. Genom att utföra flera oberoende undersökningar, gärna med olika undersökare, bör precisionen kunna förbättras.

PSA

Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen av PSA är för en och samma individ.

För en patientgrupp, där män med PSA över 10 µg/l har exkluderats, och där alla med PSA mellan 4 och 10 µg/l har genomgått provtagning av prostatavävnad för att utesluta cancer, har PSA viss förmåga att diagnostisera en prostata som är större än 30 ml och en måttligt bra förmåga att diagnostisera en prostata större än 50 ml.

Det går inte att avgöra om PSA har förmåga att diagnostisera avflödeshinder och lågt flöde och inte heller om PSA kan förutsäga behandlingsresultat.

Kommentarer

Bland män som får behandling på vårdcentraler ingår i regel inte patienter med PSA över 4 µg/l. I utförda studier kan man inte avgöra vilken diagnostisk förmåga PSA har om patienter med PSA över 4 µg/l utesluts. För patienter som handläggs av urologer görs bestämning av prostatavolymen med TRUL, och det är oklart om PSA tillför någon ytterligare information. För svenska patientgrupper är det alltså oklart om PSA tillför något utöver förmågan att ge misstanke om prostatacancer – evidensen är otillräcklig.

Beslutsgränsen för att skilja på stora och små prostatakörtlar brukar vara ungefär 1,8 µg/l. Många patienter har värden i närheten av denna gräns och med tanke på den relativt stora individuella variationen behöver man ta flera prover för att veta om en patient ligger över eller under gränsen.

Symtomskalor

Den slumpmässiga variationen av IPSS för en och samma individ är stor.

IPSS har ingen förmåga att diagnostisera avflödeshinder, lågt flöde eller stor prostata.

IPSS med ett gränsvärde på cirka 19 poäng har viss förmåga att förutsäga resultatet av TURP.

IPSS har ingen förmåga att förutsäga resultatet av behandling med TUMT eller läkemedel.

Kommentarer

Symtomen ger liten eller ingen diagnostisk information förutom att patienten har en sjukdom som berör de nedre urinvägarna. Symtomskalor används för att följa förändringar i patientens tillstånd och inte för att ställa diagnos.

Symtom är skilt från besvär, och besvärsgarden behöver utvärderas separat.

Det är ett problem att IPSS används både som ett inklusionskriterium i studier, eller som en indikation för behandling, och som utvärderingsvariabel. För kirurgiska behandlingar, där placebo inte kan användas, överskattas behandlingseffekten av statistiska skäl. Man kan inte uttala sig om symtomskalors förmåga att förutsäga behandlingsresultat om förbättring definieras som en kraftig sänkning av poängen på skalan. Det är endast patienter med höga IPSS-poäng som kan få en kraftig sänkning, och symtomskalan blir därför automatiskt prediktiv.

Behandling med läkemedel och naturläkemedel

De flesta patienter med BPO och LUTS kontaktar först primärvården. Inledningsvis utreds om patienten har BPH som orsakar obstruktion, symptom och besvär. Vid lätta besvär krävs oftast ingen behandling. Vid medelsvåra besvär föreslås ofta läkemedel till att börja med. Vid svårare besvär erbjuds i första hand invasiva metoder, som TUMT och TURP.

Det finns idag flera läkemedel för behandling av patienter med besvär som beror på BPH med avflödes hinder. De viktigaste är *alfablockerare* och *5-alfareduktashämmare (5-ARI)*. Dessa har olika verkningsmekanismer. Alfablockerare minskar avflödes hindret genom att relaxera glatt

muskulatur i olika delar av prostata, medan 5-ARI verkar främst genom att minska prostatas storlek.

Förutom alfablockerare och 5-ARI används också *antikolinerga medel*, enskilt eller i kombination med alfablockerare. Ingen av de identifierade studierna med detta läkemedel uppfyllde kriterierna för inklusion i denna genomgång. Därför har denna grupp inte något eget avsnitt. Även andra läkemedel kan ha effekt på urineringsproblem, men de är ännu inte så utforskade att de tagits med i denna genomgång.

Alfablockerare förväntas minska symtomen, men inte ha strukturella effekter på prostata eller de nedre urinvägarna. Med 5-ARI hämmas prostatas tillväxt i så hög grad att en redan förstörd prostata krymper, vilket kan minska besvären. Effekten på symtomen har emellertid visat sig vara liten. Indikationen för 5-ARI har glidit över i en förebyggande behandling som syftar till att förhindra att tillståndet förvärras på sikt. Ibland ges då 5-ARI tillsammans med en alfablockerare i kombinationsbehandling.

För naturläkemedel som används vid prostatabesvär är verkningsmekanismen för de olika preparaten till övervägande del okänd. Naturläkemedlen definieras av de växter ur vilka de utvinns. I studierna leder det till metodproblem eftersom preparaten varierar i sammansättning mellan olika tillverkare. Vidare blir motivationen lägre för tillverkande företag att driva forskningen framåt eftersom växterna, och därmed preparaten, inte kan patenteras.

Behandling med naturläkemedel påbörjas i allmänhet av patienten själv. Studier inom området finns; en del är kontrollerade, randomiserade mot placebo och av tillräcklig omfattning för att tas upp till granskning i den här rapporten. Bedömningarna av naturläkemedlens effekter är dock betydligt mer osäkra än för de farmakologiska läkemedlen pga att dessa studier är få och relativt små.

Evidensgraderade resultat – behandling med läkemedel

Nedan följer en redovisning av resultatet av litteraturgenomgången av läkemedelsbehandling av godartad prostataförstoring i form av evidensgraderade slutsatser. För tolkning av GRADE-symbolernas evidensgrad, se sid 17. Ju fler fyllda cirklar, desto säkrare är det vetenskapliga underlaget.

Alfablockerare

- Alfablockerare minskar symtomen lite mer än placebo. Den genomsnittliga skillnaden i IPSS är ungefär 2 poäng ⊕⊕⊕⊕.
- Alfablockerare förbättrar det maximala urinflödet lite mer än placebo. I medeltal är effektskillnaden cirka 1 ml/s ⊕⊕⊕⊕.
- Biverkningarna av alfablockerare är relativt få, men fler än med placebo. De vanligaste är yrsel, huvudvärk, asteni, för lågt blodtryck, erektionsproblem ⊕⊕⊕○.
- Det går inte att avgöra om alfablockerare underlättar kateterdragning efter akut urinstämning ⊕○○○.

5-ARI

5-ARI är mindre effektiva vid små prostatakörtlar (mindre än 35 ml). Vidare sänker läkemedlen PSA-nivån med omkring 50 procent, vilket måste beaktas då risken för prostatacancer bedöms.

- Behandling med 5-ARI minskar symtomen lite mer än placebo. Den genomsnittliga skillnaden i IPSS är 1–2 poäng för såväl finasterid ⊕⊕⊕⊕ som dutasterid ⊕⊕⊕○.
- Behandling med 5-ARI förbättrar det maximala urinflödet något mer än placebo. I medeltal är effektskillnaden cirka 1–2 ml/s vid behandling med finasterid ⊕⊕⊕⊕ eller dutasterid ⊕⊕⊕○.
- Patientens besvär minskar något vid behandling med finasterid ⊕⊕⊕⊕ eller dutasterid ⊕⊕⊕○ jämfört med placebo.

- Behandling med 5-ARI minskar risken för större blödningar i urinen orsakad av BPH ⊕⊕○○.
- Biverkningarna av 5-ARI är relativt få, men fler än med placebo ⊕⊕○○. De vanligaste är erektionsproblem, minskad libido, ejakulationsproblem.

Kombinationsbehandling

Kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare är mindre effektivt vid små prostatakörtlar (under 35 ml).

- Kombinationsbehandling med 5-alfareduktashämmare (5-ARI) och alfablockerare minskar symtomen mer än med placebo. Den genomsnittliga minskningen i IPSS är ungefär 3 poäng ⊕⊕⊕○.
- Kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare förbättrar det maximala urinflödet lite mer än placebo. I medeltal ökar flödet med omkring 2 ml/s ⊕⊕⊕○.
- Alfablockerare bidrar i något högre grad än 5-ARI till behandlingseffekten vid kombinationsbehandling ⊕⊕⊕○.
- För majoriteten av patienterna medför kombinationsbehandling under fyra år ingen skillnad avseende sjukdomsprogress jämfört med enbart 5-ARI ⊕⊕⊕○.
- Biverkningar vid kombinationsbehandling är vanligare än vid placebo ⊕⊕⊕○.

Naturläkemedel

- β-sitosterol (ur bl a vegetabiliska oljor och sädesslag) respektive urtica (ur brännässla) minskar symtomen. Den genomsnittliga minskningen i IPSS jämfört med placebo är ungefär 5 poäng ⊕⊕○○.
- Behandling med β-sitosterol respektive urtica förbättrar det maximala urinflödet. I medeltal ökar flödet med 3–4 ml/s jämfört med placebo ⊕⊕○○.

- *Serenoa repens* (ur amerikansk dvärgpalm) eller *urtica*, var för sig eller i kombination, minskar symtomen och förbättrar det maximala urinflödet i samma utsträckning som alfablockerare (tamsulosin) eller 5-ARI (finasterid) ⊕⊕○○.
- Tillägg av *Serenoa repens* till alfablockerare ger ingen förbättring av effekten jämfört med alfablockerare enbart ⊕⊕○○.
- Det går inte att bedöma preparatens säkerhet eller biverkningsprofiler ⊕○○○.

Kirurgiska behandlingsmetoder

I början av 1970-talet ersattes de flesta öppna ingrepp för godartad prostataförstoring av operation genom urinröret, transuretral resektion av prostata, TURP. Övergången till TURP skedde utan något tydligt vetenskapligt underlag och ledde till ökade vårdkostnader. Snävare indikationer och tillgång till andra behandlingsalternativ är en sannolik orsak till att antalet TURP-ingrepp minskat under 1990- och 2000-talet. En ökad fokusering på elakartade sjukdomar kan också ha minskat utrymmet för den patientgrupp som lider av godartad prostataförstoring.

Operatörens skicklighet har betydelse för resultatet vid alla operationer, både vad gäller effekt och framförallt biverkningar. Det finns anledning att anta att de resultat som uppnås i studier inte alltid realiseras i rutin-sjukvården. Det vore därför värdefullt om effekterna av operationer vid BPH redovisades i nationella register.

Även om TURP-metoden har förfinats finns en risk för komplikationer för män med komplicerande sjukdomar eller hög ålder. En specifik komplikation är det så kallade TUR-syndromet, som beror på att elektrolyt-fri spolvätska tränger in i blodbanorna. Tillståndet kan ge symtom som oro, förvirring, illamående och kan även leda till medvetslöshet.

Ett antal mindre invasiva metoder har bl a därför successivt etablerats. Den mest använda är TUMT, transuretral mikrovågsterapi. Den undanröjer

kanske inte avflödeshindret lika effektivt som TURP, men har möjlighet att ge lägre behandlingsrisk och färre biverkningar. Behandlingen kan också ges i dagkirurgi, vilket gör att vårdkostnaderna har kunnat minskas.

Flera andra metoder har utvecklats, som granskas i rapporten. Ingen av dessa har dock ännu blivit mer allmänt spridd i Sverige. En översikt av olika behandlingsprinciper och kirurgiska metoder visas i Faktaruta 3.

TURP-metodens roll som gyllene standard har inte rubbats när antalet operationer har minskat. De traditionella indikationerna för prostataoperation har blivit mer dominerande bland patienter som behandlas med TURP. Dessa indikationer är:

- kronisk urinretention med behov av kvarliggande kateter
- påverkad njurfunktion
- blåssten med bakgrund i tömningshinder från urinblåsan
- upprepade urinvägsinfektioner
- prostatablödning

Öppen prostatakirurgi har kvarstått som förstahandsalternativ för en mindre grupp av patienter. Det gäller män med en påtaglig prostataförstoring, där TURP-metoden medför en lång operationstid med ökad risk för blödning, påverkan på urinröret och TUR-syndrom.

För patienter som har besvär, men ingen eller obetydlig prostataförstoring, används *transuretral incision av prostata*, TUIP.

Faktaruta 3 Översikt av kirurgiska behandlingsprinciper och -metoder.

Behandlings-princip	Kirurgiska metoder
Borttagande av vävnad från prostata's inre delar	<i>Granskade metoder:</i> Öppen operation (adenomenukleation), snitt på magen, vävnad avlägsnas med fingret. TURP (transuretral resektion av prostata), vävnad skärs loss med elektrisk ström som går från prostata till huden. B-TURP (bipolär TURP), samma som föregående men den elektriska strömmen går endast genom prostata. HoLEP (holmiumlaserenukleation av prostata), vävnad skärs loss med laser
Så kraftig uppvärmning av vävnaden att den förångas och försvinner direkt	<i>Granskade metoder:</i> TUVP (transuretral vaporisering av prostata), uppvärmning med elektrisk ström från prostata till huden. B-TUVP (bipolär TUVP), samma som föregående men den elektriska strömmen går endast genom prostata. KTP-laser (grön laser), uppvärmning med laser. <i>Ej granskad metod:</i> Kontaktlaser
Vävnaden värms upp så mycket att den dör och sedan stöts bort eller bryts ned	<i>Granskade metoder:</i> TUMT (transuretral mikrovågsterapi), uppvärmning med mikrovågor från en kateter i urinröret. <i>Ej granskade metoder:</i> TUNA (transuretral nålablation), uppvärmning med elektrisk ström. VLAP, TULIP och interstitiell laser, uppvärmning med laser. HIFU (high intensity focused ultrasound), uppvärmning med ultraljud
Ingen vävnad tas bort eller förstörs	<i>Granskad metod:</i> TUIP (transuretral incision av prostata), prostata klyvs på längden med ett snitt som görs med elektrisk ström.

Öppen operation, TURP och TUIP har idag en tydlig plats i den kirurgiska behandlingen av avflödes hinder från blåsan orsakad av BPH, men med inriktning mot skilda patientgrupper. Av tillkommande kirurgiska metoder har expertgruppen valt att belysa metoder som redan är i bruk i

Sverige eller förefaller vara under introduktion. Under senare år har även modifikationer av TURP-metoden tagits fram.

Transuretral vaporisation av prostata (TUVVP) introducerades i början av 1990-talet med målsättningen att minska blödning under ingreppet och förkorta vårdtiden. Metoden har minskat i användning utan att tydliga orsaker till detta framkommit. Tänkbara förklaringar är att man inte får någon vävnad för patologisk-anatomisk diagnos samt eventuellt sämre långtidsresultat.

En bipolär teknik för vaporisation (B-TUVVP) och resektion (B-TURP) har etablerats, och många kliniker överväger denna metod vid nyinvestering av instrument. Metoden tillåter operation med salthaltig spolvätska, vilket innebär att TUR-syndromet kan undvikas. Risken för övervätskning kvarstår, men denna komplikation är mer lättbehandlad. Detta anses minska risken med långa operationstider och kan ge möjlighet för transuretral kirurgi även vid större prostatavolymer.

Den minimalinvasiva metod som i Sverige har störst användning är *TUMT, transuretral mikrovågsbehandling*. Apparaternas effekt har ökat och lett till bättre funktionella resultat men också fler komplikationer. Viktig teknikutveckling har skett i Sverige. Litteraturgenomgången har avsett behandling med högeffekt-TUMT.

Ett flertal *transuretrala lasertekniker* har prövats i Sverige, men förefaller inte ha etablerats som rutinmetoder:

- kontaktlaserablation, CLAP
- interstitiell laserablation, ILC
- visuell laserablation, VLAP
- transuretral ultraljudsledd laserinducerad prostatektomi, TULIP.

Holmiumlaser, kan användas för att skära i vävnad och har via resektion av prostata (HoLRP) utvecklats till en metod där all nybildad vävnad tas bort på samma sätt som vid öppen prostatektomi (HoLEP). Metoden måste kompletteras med instrument som sonderdelar vävnaden innan den kan tas ut från urinblåsan. HoLEP prövas bara på något enstaka

center i Sverige, men har bedömts vara av intresse, vilket motiverat en litteraturgenomgång.

Litteraturgenomgång har också skett av vaporisation med *KTP-laser* (*grön laser*) som finns etablerat på någon enskilda klinik. Denna metod ger inte vävnad för patologisk-anatomisk diagnos.

Nålablation med radiofrekvensenergi (TUNA) används på någon klinik i Sverige, men har bedömts minska i användning och har därför inte blivit föremål för granskning.

Ballongdilatation av prostatiska uretra, *injektion av etanol* för destruktion av vävnad, respektive injektion av *botulinumtoxin* för att påverka neuromuskulär funktion samt *fokuserat ultraljud* med högt energiinnehåll (HIFU) har bedömts vara metoder som inte används i Sverige.

Evidensgraderade resultat – kirurgiska metoder

Nedan följer en redovisning av resultatet av litteraturgenomgången genom evidensgraderade resultat. Öppen operation och TURP är båda referensmetoder och används ofta som jämförelse i kirurgiska studier. Litteraturgenomgången syftar här till att visa vilka resultat som uppnåtts med dessa metoder under senare år. Data har mestadels hämtats från kontrollgruppen i randomiserade studier och bör betraktas som observationsstudier. Förklaringen till symbolerna för evidensstyrkan finns på sid 17. Evidensstyrkan ökar med antalet fyllda cirklar.

TURP (transuretral resektion av prostata)

- TURP lindrar symtomen påtagligt. IPSS förbättras med cirka 16 poäng, i medeltal från 21 till 5 poäng ⊕⊕⊕⊕.
- Det maximala urinflödet ökar kraftigt efter TURP. Förbättringen är cirka 12 ml/s, i medeltal från 8 till 20 ml/s ⊕⊕⊕⊕.
- TURP lindrar patientens besvär. Besvärsgraden minskar med cirka 3 poäng, i medeltal från cirka 4 till 1 poäng ⊕⊕⊕⊕.

- Retrograd ejakulation efter TURP är vanligt, och förekommer hos 42–86 procent av de opererade ⊕⊕⊕○.
- Risken för TUR-syndrom är cirka 1 procent ⊕⊕○○.
- Den perioperativa dödligheten (30 dagar) vid TURP är mindre än 1 procent ⊕⊕○○.
- Minst 86 procent av patienter med kateter pga kronisk urinstämma och BPO blir kateterfria efter TURP ⊕⊕○○.
- Risken för omoperation pga uretrastriktur eller blåshalsskleros är mindre än 3 respektive 1,5 procent ⊕⊕○○. Det går däremot inte att bedöma risken för omoperation pga blödning eller kvarvarande prostatavävnad ⊕○○○.
- Risken för bestående urinläckage pga skada på slutmuskeln är mindre än 0,5 procent ⊕⊕○○.
- Det går inte att avgöra om erektil funktion påverkas efter TURP ⊕○○○. Frekvensen av erektil dysfunktion tycks vara ungefär lika före som efter operation.

Öppen operation

- Öppen operation lindrar symtomen påtagligt. IPSS förbättras med cirka 16 poäng, i medeltal från 21 till 5 poäng ⊕⊕⊕○.
- Det maximala urinflödet ökar kraftigt efter öppen operation. Förbättringen är cirka 17 ml/s, i medeltal från cirka 6 till 24 ml/s ⊕⊕⊕○.
- Besvärfråga har i de flesta studier inte ingått i utvärderingen ⊕○○○.
- Dödligheten inom 30 dagar vid öppen operation är mindre än 1 procent ⊕⊕○○.

- Det går inte att bedöma hur stor andel opererade patienter med kronisk urinstämna som blir kateterfria och inte heller risken för omoperation pga blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller kvarvarande prostatavävnad ⊕○○○.
- Risken för bestående urinläckage är låg; inget fall har rapporterats i de granskade studierna ⊕⊕○○.
- Det går inte att avgöra om erektil funktion påverkas, eller att bedöma risken för retrograd ejakulation efter öppen operation ⊕○○○. Risken för påverkan på erektion och ejakulation är dock sannolikt jämförbar med TURP.

B-TURP (Bipolär TURP)

- Bipolär TURP lindrar symtomen i samma utsträckning som monopolar TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 16 poäng ⊕⊕⊕○.
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter bipolär som efter monopolar TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 12 ml/s ⊕⊕⊕○.
- Patientens besvär lindras i samma utsträckning efter bipolär TURP som efter monopolar TURP. Besvärsggraden minskar med i genomsnitt cirka 2 poäng ⊕⊕○○.
- Med bipolär TURP undviks risken för TUR-syndrom. Den kvarstående risken för övervätskning kan inte värderas.
- Bipolär TURP förkortar katetertiden jämfört med monopolar TURP ⊕⊕○○, men med nuvarande kunskapsläge går det inte att avgöra om metoderna skiljer sig avseende vårdtid ⊕○○○.
- Det går inte att bedöma behandling med bipolär TURP i relation till monopolar TURP när det gäller risk för omoperation pga blödning, uretrastriktur eller blåshalsskleros ⊕○○○.

TUVP (Transuretral elektrovaporisation av prostata)

- TUVP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 15 poäng ⊕⊕⊕○.
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter TUVP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 13 ml/s ⊕⊕⊕○.
- Patientens besvär lindras i samma utsträckning efter TUVP som efter TURP. Besvärsgraden minskar med i genomsnitt cirka 3 poäng ⊕⊕⊕○.
- Risken för signifikant blödning är lägre efter TUVP jämfört med TURP ⊕⊕○○.
- Ingen skillnad har påvisats mellan TUVP och TURP när det gäller risk för uretrastriktur ⊕⊕○○.
- Det går inte att bedöma behandling med TUVP i relation till TURP när det gäller risk för TUR-syndrom, blåshalsskleros eller bestående urinläckage ⊕○○○.

B-TUVP (Bipolär transuretral elektrovaporisation av prostata)

- Bipolär TUVP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 14 poäng ⊕⊕○○.
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter bipolär TUVP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 11 ml/s ⊕⊕○○.
- Det går inte att avgöra om det är någon skillnad mellan bipolär TUVP och TURP när det gäller effekt på patientens besvärsgrad ⊕○○○.
- Det går inte att bedöma behandling med bipolär TUVP i relation till TURP när det gäller risk för blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage ⊕○○○.

TUIP (Transuretral incision av prostata)

TUIP kan användas som alternativ metod till TURP vid små prostatakörtlar (mindre än cirka 30 ml), men metoden är otillräckligt utprövad för patienter med kateter.

- TUIP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. Förbättringen enligt Madsen-Iversens symtomskala är i genomsnitt cirka 10 poäng ⊕⊕○○.
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter TUIP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 10 ml/s ⊕⊕○○.
- Patientens besvär, värderat som andel patienter som själva anger att behandlingen varit framgångsrik, lindras i samma utsträckning efter TUIP som efter TURP ⊕⊕○○.
- Risken för omoperation pga ofullständig effekt är högre efter TUIP jämfört med TURP ⊕⊕○○.
- Det går inte att bedöma behandling med TUIP i relation till TURP när det gäller risk för blödning, TUR-syndrom, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage ⊕○○○.

TUMT (Transuretral mikrovågsbehandling) med hög effekt

TUMT är inte lämpad för små prostatakörtlar (mindre än cirka 30 ml), vid tydlig lobus tertius eller för patienter som tidigare genomgått TURP.

- TUMT lindrar symtomen, men effekten är något sämre än efter TURP. Den genomsnittliga förbättringen är 2–4 IPSS-poäng mindre än med TURP ⊕⊕○○.
- Det maximala urinflödet ökar efter TUMT, men effekten är sämre än efter TURP. Den genomsnittliga förbättringen är 5–7 ml/s mindre än med TURP ⊕⊕○○.

- Patientens besvär minskar efter TUMT, men i något lägre utsträckning än efter TURP. Den genomsnittliga skillnaden är cirka 1 poäng ⊕⊕○○.
- Jämfört med TURP medför TUMT större risk för ombehandling inom tre år pga ofullständig effekt ⊕⊕○○.
- Det går inte att bedöma behandling med TUMT i relation till TURP när det gäller risk för blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage ⊕○○○. TUR-syndrom förekommer inte efter TUMT.

Lasertekniker

Holmiumlaser

HoLEP (holmiumlaser-enukleation av prostata) är inte utprovad för små prostatakörtlar (mindre än cirka 40 ml), men förefaller lämplig även för mycket stora körtlar (över 100 ml). HoLEP-tekniken skiljer sig mycket från TURP-tekniken, vilket sannolikt medför en betydande inlärningstid.

- HoLEP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 15 poäng ⊕⊕○○.
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter HoLEP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 13 ml/s ⊕⊕⊕○.
- Patientens besvär lindras i samma utsträckning efter HoLEP som efter TURP. Besvärsgarden minskar med i genomsnitt cirka 3 poäng ⊕⊕○○.
- Risken för uretrastriktur är lägre efter HoLEP jämfört med TURP ⊕⊕○○.
- Det går inte att bedöma behandling med HoLEP i relation till TURP eller öppen operation när det gäller risk för omoperation pga blödning, blåshalsskleros eller bestående urinläckage ⊕○○○.

KTP-laser (Kalium-titanyl-fosfatkristall)

- Det går inte att bedöma behandling med KTP-laser (grön laser) i relation till TURP när det gäller effekt på patientens symtom (IPSS), maximala urinflöde eller besvärsgrad ⊕○○○.
- Det går inte att bedöma KTP-laser i relation till TURP när det gäller biverkningar eller komplikationer ⊕○○○.

Risken för VTE, venös tromboembolism

- Vid öppen kirurgi för BPH är risken för djup venös trombos cirka 2–4 gånger så hög som vid TURP ⊕⊕⊕⊕.

Tabell 1 Evidensgraderade resultat för TURP respektive öppen operation.

Utfall	Effektstorlek	Vetenskapligt underlag
TURP		
Symtomlindring, IPSS-poäng	16 poäng mindre	⊕⊕⊕⊕
Maximalt urinflöde, ml/s	12 ml/s mer	⊕⊕⊕⊕
Besvär, besvärsfråga i IPSS	3 poäng mindre	⊕⊕⊕⊕
Öppen operation		
Symtomlindring, IPSS-poäng	16 poäng mindre	⊕⊕⊕⊕
Maximalt urinflöde, ml/s	17 ml/s mer	⊕⊕⊕⊕
Besvär, besvärsfråga i IPSS	Ej studerat	⊕○○○

- Vid öppen kirurgi för BPH reduceras trombosrisken med farmakologisk trombosprofylax ⊕⊕⊕○.
- Det går inte att bedöma nytta av trombosprofylax vid TURP ⊕○○○.
- Vid kirurgi för BPH ökar inte antifibrinolytisk behandling trombosrisken ⊕⊕⊕○.

Resultatet av litteraturgenomgången av kirurgiska metoder vid godartad prostataförstoring sammanfattas i tabeller på följande sidor. Resultaten vid TURP och vid öppen operation redovisas i Tabell 1. Dessa metoder används som jämförelse vid studier av andra operativa tekniker, vilka redovisas i Tabell 2.

Biverkningar och komplikationer (vetenskapligt underlag) och övriga kommentarer

- Retrograd ejakulation efter TURP är vanligt, och förekommer hos 42–86 procent av de opererade ⊕⊕⊕○.
 - Risken för TUR-syndrom är cirka 1 procent ⊕⊕⊕○.
 - Den perioperativa dödligheten (30 dagar) är mindre än 1 procent ⊕⊕⊕○.
 - Minst 86 procent av patienter med kateter pga kronisk urinstämma och BPO blir kateterfria ⊕⊕⊕○.
 - Risken för omoperation pga uretrastriktur eller blåshalsskleros är mindre än 3 respektive 1,5 procent ⊕⊕⊕○.
 - Det går inte att bedöma risken för omoperation pga blödning eller kvarvarande prostatavävnad ⊕○○○.
 - Risken för bestående urinläckage pga skada på slutmuskeln är mindre än 0,5 procent ⊕⊕⊕○.
 - Det går inte att avgöra om erektil funktion påverkas ⊕○○○.
-

- Dödligheten inom 30 dagar vid öppen operation är mindre än 1 procent ⊕⊕⊕○.
 - Det går inte att bedöma hur stor andel opererade patienter med kronisk retention som blir kateterfria ⊕○○○.
 - Det går inte att bedöma risken för omoperation pga blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller kvarvarande prostatavävnad ⊕○○○.
 - Risken för bestående urinläckage är låg; inget fall har rapporterats i de granskade studierna ⊕⊕⊕○.
 - Det går inte att avgöra i vilken grad erektil funktion påverkas eller risken för retrograd ejakulation ⊕○○○.
-

Tabell 2 Evidensgraderade resultat för kirurgiska metoder. TURP är jämförelsemetod.

	Effektskillnad	Vetenskapligt underlag
Bipolär TURP		
Symtomlindring, IPSS-poäng	Ingen skillnad	⊕⊕⊕○
Maximalt urinflöde, ml/s	Ingen skillnad	⊕⊕⊕○
Besvär, besvärfråga i IPSS	Ingen skillnad	⊕⊕○○
TUVP		
Symtomlindring, IPSS-poäng	Ingen skillnad	⊕⊕⊕○
Maximalt urinflöde, ml/s	Ingen skillnad	⊕⊕⊕○
Besvär, besvärfråga i IPSS	Ingen skillnad	⊕⊕⊕○
B-TUVP		
Symtomlindring, IPSS-poäng	Ingen skillnad	⊕⊕○○
Maximalt urinflöde, ml/s	Ingen skillnad	⊕⊕○○
Besvär, besvärfråga i IPSS	–	⊕○○○
TUIP		
Symtomlindring, IPSS-poäng	Ingen skillnad	⊕⊕○○
Maximalt urinflöde, ml/s	Ingen skillnad	⊕⊕○○
Besvär, besvärfråga i IPSS*	Ingen skillnad	⊕⊕○○
TUMT		
Symtomlindring, IPSS-poäng	2–4 poäng sämre	⊕⊕○○
Maximalt urinflöde, ml/s	5–7 ml/s mindre	⊕⊕○○
Besvär, besvärfråga i IPSS	1 poäng mindre	⊕⊕○○

Biverkningar och komplikationer (vetenskapligt underlag) och övriga kommentarer

- + Risk för TUR-syndrom undviks, men risken för övervätskning kan inte värderas ⊕○○○.
 - + Katetertid förkortas ⊕⊕○○.
 - Risk för omoperation pga blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage kan inte värderas ⊕○○○.
 - Skillnader i vårdtid går inte att avgöra ⊕○○○.
-

- + Lägre risk för signifikant blödning ⊕⊕○○.
 - Ingen skillnad i risk för uretrastriktur ⊕⊕○○.
 - Risk för TUR-syndrom, blåshalsskleros eller bestående urinläckage kan inte värderas ⊕○○○.
-

- Risk för blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage kan inte värderas ⊕○○○.
-

- Högre risk för omoperation pga ofullständig effekt ⊕⊕○○.
 - Risk för blödning, TUR-syndrom, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage kan inte värderas ⊕○○○.
-

- Högre risk för ombehandling inom 3 år pga ofullständig effekt ⊕⊕○○.
 - Risk för blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage kan inte värderas ⊕○○○.
 - + TUR-syndrom förekommer inte efter TUMT.
 - TUMT är inte lämpad för små prostatakörtlar (mindre än cirka 30 gram), vid tydlig lobus tertius eller för patienter som tidigare genomgått TURP.
-

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 2 forts

	Effektskillnad	Vetenskapligt underlag
HoLEP		
Symtomlindring, IPSS-poäng	Ingen skillnad	⊕⊕○○
Maximalt urinflöde, ml/s	Ingen skillnad	⊕⊕⊕○
Besvär, besvärspågå i IPSS	Ingen skillnad	⊕⊕○○
KTP		
Symtomlindring, IPSS-poäng	—	⊕○○○
Maximalt urinflöde, ml/s	—	⊕○○○
Besvär, besvärspågå i IPSS	—	⊕○○○

Sammanfattning av behandlingsresultat

Figur 2 visar i översikt den genomsnittliga symtomgraden före och efter behandling för alla de studier som ingått i underlaget för rapporten. Symtomgraden är mätt som IPSS-poäng. I vänstra halvan visas placebo-kontroller respektive all läkemedelsbehandling och i högra halvan kirurgiska kontrollgrupper (TURP eller öppen kirurgi) och alla kirurgiska interventionsgrupper i studierna. Av figuren framgår att de patienter som ingått i de kirurgiska studierna har betydligt svårare symtom än de som ingått i läkemedelsstudierna. Man ser också att behandlingsresultatet är betydligt bättre i de kirurgiska grupperna.

Etiska och sociala aspekter

Livskvalitet

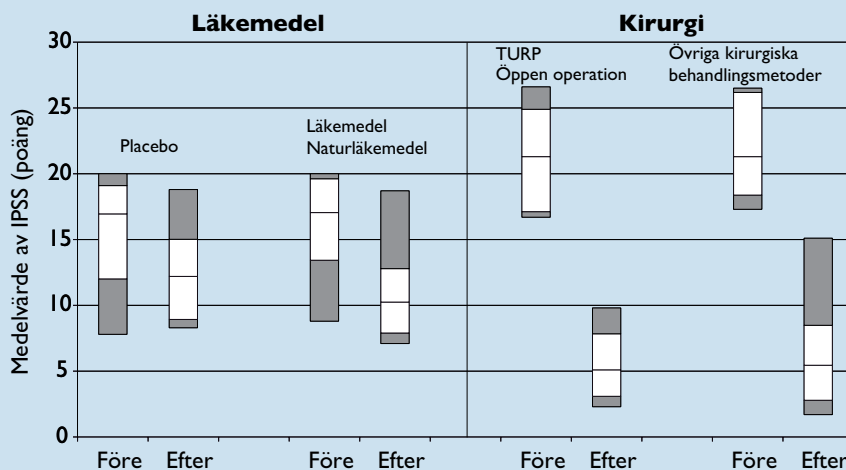
Besvär från de nedre urinvägarna (LUTS) och dess effekt på livskvaliteten har framför allt utvärderats med olika typer av enkätformulär som patienter fått besvara. Väljorda studier med kvalitativ forskningsmetodik saknas på detta område.

LUTS som beror på en godartad förstoring av prostata (BPH) har påtagliga negativa effekter på individernas hälsorelaterade och sjukdomspecifika livskvalitet. Lagringssymtom är mer besvärande än symtom vid

Biverkningar och komplikationer (vetenskapligt underlag) och övriga kommentarer

- + Risk för uretrastriktur är lägre än vid TURP ⊕⊕○○.
- Skillnader i risk för komplikationer kan inte värderas ⊕○○○.

- Skillnader i effekt eller risk för komplikationer kan inte värderas ⊕○○○.



Figur 2 Medelvärden för IPSS före och efter start av behandling för alla de behandlingsstudier som inkluderats i granskningen. De olika läkemedelsbehandlingarna respektive kirurgiska behandlingarna har slagits ihop i varsin grupp liksom alla placebobehandlingar och alla referensgrupperna i de kirurgiska studierna. Staplarna visar hur medelvärdet för IPSS i de studerade patientgrupperna fördelar sig. De värden som markeras av staplarna är medianen, 10:e och 90:e percentilerna samt högsta och lägsta medelvärdet.

och efter tömning. Trängningsinkontinens är vanligare än man tidigare trott och problemet har stor betydelse för individens livskvalitet. Livskvaliteten försämras med stigande ålder som ett resultat av mer uttalade symtom och besvär. Målet med behandling av LUTS/BPH bör vara att minska besvären som patienten upplever snarare än symtomen. Det är önskvärt att bättre modeller för att utvärdera dessa effekter utvecklas och används i kontrollerade studier. Dessa bör också inkludera problemet med inkontinens.

Sexuell funktion

Resultaten av tillgängliga studier talar för ett samband mellan LUTS/BPH och negativa effekter på sexuella funktioner. Detta gäller både lust och förmåga till erektion. Med tanke på vilka symtom och besvär som LUTS innebär för individen är det dock inte anmärkningsvärt att sexuella funktioner störs även om BPH i sig inte påverkar erektionsförmågan. För detta talar också det faktum att adekvat behandling och minskade besvär påverkar den sexuella funktionen positivt.

Partner och närstående

Även partnern till män med LUTS/BPH kan påverkas av mannens tillstånd, framför allt psykiskt och emotionellt. Även sömn, sociala aktiviteter och sexualliv kan försämras. Vissa av dessa symtom skulle sannolikt kunna minska om patientens partner inkluderades i samtal inför diagnostik och behandling. Kvalitativa studier av närståendes livssituation är fåtaliga och är ett angeläget forskningsområde.

Läkemedelsbehandling

Ur etisk och social synpunkt är läkemedelsbehandling vid BPH motiverad. Generellt sett har den dock begränsad effekt och den kan komma att fördröja insättandet av annan effektiv behandling. Med kunskap om 5-alfareduktashämmarnas negativa effekter på sexuella funktioner fordras relevant utredning före behandling och saklig information till patienter och deras närstående.

Kirurgisk behandling

Då förändring i sexuella funktioner – både erektionsförmåga och ejakulationsstörning – är vanligt hos patienter med obehandlad godartad prostataförstoring, är det viktigt att dessa funktioner utvärderas med validerade metoder före ett eventuellt ingrepp. Effekten av den kirurgiska behandlingen på partners livskvalitet är ofullständigt studerad. Även mannens partner har behov av saklig information om ingreppet och dess konsekvenser.

Information

Beslutsstöd såsom broschyrer, annat skriftligt material och videomaterial ökar individers kunskap och deras autonomi. Positiv effekt ses även hos män med låg utbildning och av olika etnisk bakgrund. Informationsmaterial bör finnas tillgängligt på de vanligaste invandrarspråken. En svensk populationsstudie publicerad år 2004 visade en hög frekvens av LUTS/BPH, med få individer som sökt medicinsk hjälp. Den visar på ett behov av saklig information för både män och deras närstående angående möjligheter till utredning och behandling.

Risk för att grupper av män diskrimineras

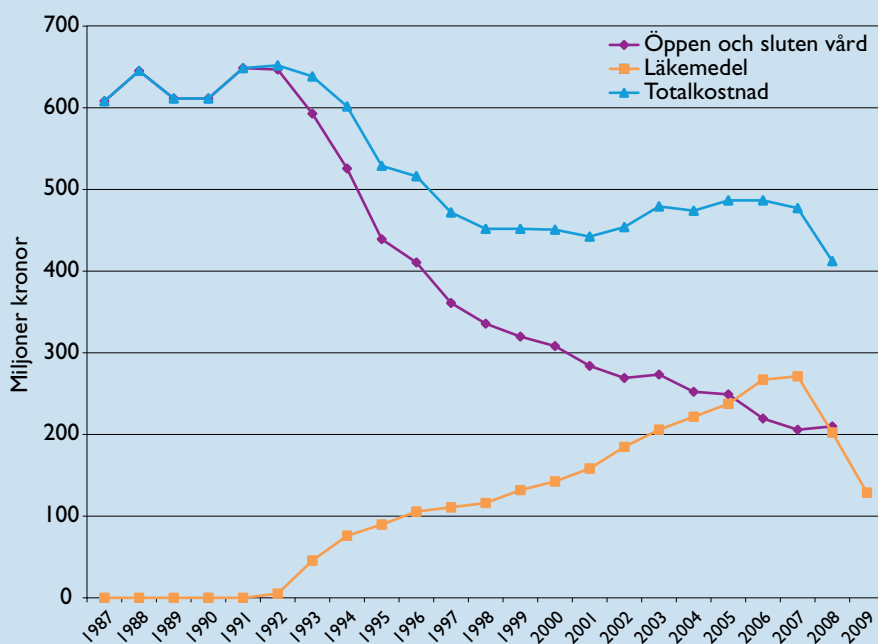
En patientgrupp som kan tänkas bli utsatt för diskriminering vad gäller tillgång till evidensbaserad vård vid LUTS/ BPH är den åldrade mannen. Nationell statistik visar att den högsta förskrivningen av läkemedel sker i patientgruppen över 80 år. Stor variation finns mellan olika landsting. Även operationsfrekvensen varierar i olika delar av landet, också i den äldsta åldersgruppen. Det krävs dock ytterligare analyser för att klargöra vad skillnaderna beror på. Om de skulle bero på diskriminering, är det i så fall ett brott mot både respekten för patientens autonomi och rättvisepincipen.

Praxiskillnader

En viktig etisk aspekt är *rättvisenaspekten*. Av tillgänglig nationell statistik kan man se att det finns påtagliga skillnader både för förskrivning av läkemedel och för antal operationer i olika åldersgrupper. Ett övergripande nationellt vårdprogram, inklusive primärvårdens åtagande, torde kunna öka den enskilda patientens möjligheter till ett relevant och rättvist omhändertagande.

Kostnader och praxis

För behandlingen av män med symptomgivande prostataförstoring i Sverige har kostnaderna uppskattats till totalt 412 miljoner kronor år 2008, uttryckt i 2009 års prisnivå. Däri ingår också kostnader för sjukskrivning. Kostnadsbilden har varierat betydligt genom åren. De direkta kostnaderna för öppen och sluten vård har minskat kraftigt, medan kostnaderna för läkemedel ökat för att under de senaste åren minska igen när priserna sjunkit.

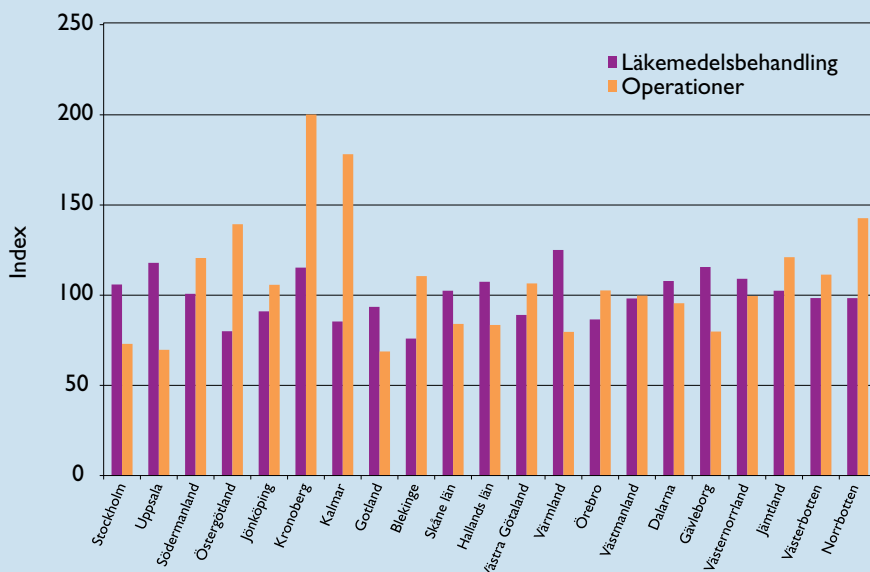


Figur 3 Kostnader för öppen och sluten vård, läkemedelskostnader samt totala direkta kostnader för BPH åren 1987–2008. 2009 års prisnivå. Källa: Socialstyrelsen, EpC:s statistik.

Antalet operationer har successivt minskat, från cirka 12 000 år 1987, 5 657 år 2005 till 4 556 år 2009. Samma år gjordes cirka 270 ingrepp i öppen vård. Av operationerna var cirka 90 procent TURP. Av de operationer som görs i öppen vård är cirka 90 procent TUMT.

Antalet förskrivna dygnsdoser av läkemedel var 42 miljoner år 2009, vilket skulle motsvara ett års läkemedelsbehandling av BPH-symtom hos 115 000 män.

Det finns en relativt stor behandlingsvariation mellan olika landsting, vilket framgår av nedanstående figur. Här har index för läkemedel respektive operation satts till 100 = riksgenomsnittet för antalet operationer respektive läkemedel till män över 50 år i respektive landsting. Hänsyn har tagits till ålderssammansättningen i respektive landsting.



Figur 4 Sambandet mellan behandling med läkemedel och all BPH-kirurgi för män äldre än 50 år. 2009 respektive 2008 års uppgifter. Index 100 = riksgenomsnittet, åldersstandardiserat.

En särskild enkät om nuvarande operativa praxis har gjorts inom ramen för projektet. Ett frågeformulär skickades ut till opererande enheter i landet. Enkätsvaren visar att monopolär TURP används som rutinmetod och är den helt dominerande metoden. De som använde bipolär elektrovaporisering bedömde att denna verksamhet skulle öka. Endast några få enheter använde TUMT vid fler än 50 operationer. Högeffekt-TUMT dominerar. Övriga metoder användes vid ett fåtal operationer, men bara i ett fall infördes tekniken som ett led i en vetenskaplig studie.

Hälsoekonomiska aspekter

Ekonomiska utvärderingar innebär att kostnader och hälsoeffekter för olika behandlingsprogram jämförs. Ofta genomförs de ekonomiska utvärderingarna med olika typer av datamodeller. Effektdata tas då i allmänhet från väl genomförda kliniska studier, medan kostnadsdata kan komma från flera olika källor. I modellerna är det också möjligt att föra in olika antaganden och därmed beräkna de skillnader i utfall som då uppstår.

Kostnadseffektivitet är i princip ett relativt begrepp. När det anges att en viss behandlingsmetod är kostnadseffektiv gäller detta alltid i relation till någon alternativ behandlingsmetod eller ingen behandling alls. Det finns ingen allmänt överenskommen gräns för vad som utgör en acceptabel kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Av praktiska skäl används dock ofta olika värden som en slags tumregel för vilka behandlingar som t ex ska inkluderas i nationella hälso- och sjukvårdssystem. Ofta nämns i internationella studier gränsvärden för kostnadseffektkvoter som motsvarar 400 000–480 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår.

I detta avsnitt redovisas resultaten av en litteraturgenomgång av studier över kostnadseffektivitet inom BPH-området. Endast hälsoekonomiska artiklar publicerade före 1995 bedömdes vara av intresse för en jämförande analys mellan olika behandlingsval.

Huvudresultat rörande hälsoekonomiska studier

Hälsoekonomiska studier som på längre sikt jämfört olika behandlingsval har främst utvärderat kostnadseffektivitet vid val *av initial behandling*, där alternativa behandlingar kan väljas om effekten av den första behandlingen är otillräcklig. I kortare studier har mer direkt jämförelse mellan olika behandlingsalternativ också utvärderats.

Vid *svåra* BPH-symtom är TURP mer kostnadseffektivt än läkemedel eller "watchful waiting" (aktiv uppföljning utan insättande av behandling).

Vid *medelsvåra* symtom är läkemedelsbehandling mer kostnadseffektivt som initial behandling än operation eller aktiv uppföljning.

Läkemedlen har hos många patienter mycket måttliga effekter. Noggrann uppföljning och utvärdering av läkemedelsbehandling är därför viktig ur kostnadssynpunkt. Som initial behandling är alfablockerande läkemedel sannolikt något mer kostnadseffektivt än 5-ARI pga något bättre symtomeffekt. 5-ARI kan vara kostnadseffektivt i vissa patientgrupper för att förhindra sjukdomsprogress. Bättre möjligheter att identifiera riskgrupper behövs dock.

För hälsoekonomisk utvärdering av så kallad kombinationsbehandling är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.

TURP är den vanligaste operationsmetoden. Kostnadseffektiviteten för denna metod bedöms ha ökat successivt genom färre biverkningar och kortade vårdtider. TUMT med hög effekt kan eventuellt vara kostnadseffektivt jämfört med TURP, men långtidsdata om framförallt behovet av omoperation är inte tillräckliga för att kostnadseffektivitet säkert ska kunna utvärderas.

Flera nya operativa behandlingsmetoder har introducerats, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för en hälsoekonomisk utvärdering.

Behov av framtida forskning

Fler studier behöver genomföras för att öka kunskapen och förbättra beslutsunderlaget vid val av behandling av BPH med obstruktion och LUTS. Det behövs fler studier initierade av oberoende enheter med forskningsvana som kan lägga upp, genomföra och utvärdera studier för att bedöma nya metoder.

Några angelägna områden som behöver studeras ytterligare redovisas nedan:

- Hur skiljer sig patientpopulationerna och utfallet av behandling i studierna och resultaten i den kliniska vardagen?
- De regionala skillnaderna i behandlingspraxis och förändringarna över tid behöver analyseras.
- Det saknas välgjorda jämförande studier (head-to-headstudier) med likvärdiga doser av de läkemedel som jämförs.
- Det saknas nästan helt studier med kvalitativ metodik av hur män och deras närstående uppfattar sina besvär och de förbättringar som kan uppnås.
- Hur kan de personer som förbättras av läkemedelsbehandling identifieras i förväg? Den låga genomsnittliga förbättringen av läkemedelsbehandlingen utesluter inte att en mindre grupp av de behandlade männen har god lindring av symtom. Om dessa kunde definieras bättre skulle många kunna undvika en onödig medicinering med biverkningar.
- Det behövs flera studier som använder andra utfallsmått än symtomskalor för utvärdering av behandlingen. Förekomst av inkontinens, sexuella funktionsrubbingar och sociala konsekvenser är områden som behöver studeras ytterligare.
- Hur väger man bäst samman för- och nackdelar med en behandling? Det behövs bättre kunskap både vad gäller effekt i klinisk praxis och biverkningar av behandling. Biverkningsprofilen för flera behandlingsmetoder är otillräckligt känd.
- Vilka är de betydelsefulla skillnaderna för patienten mellan att behandla varje dag under lång tid jämfört med behandling vid ett enda tillfälle (t ex läkemedel kontra kirurgi)?

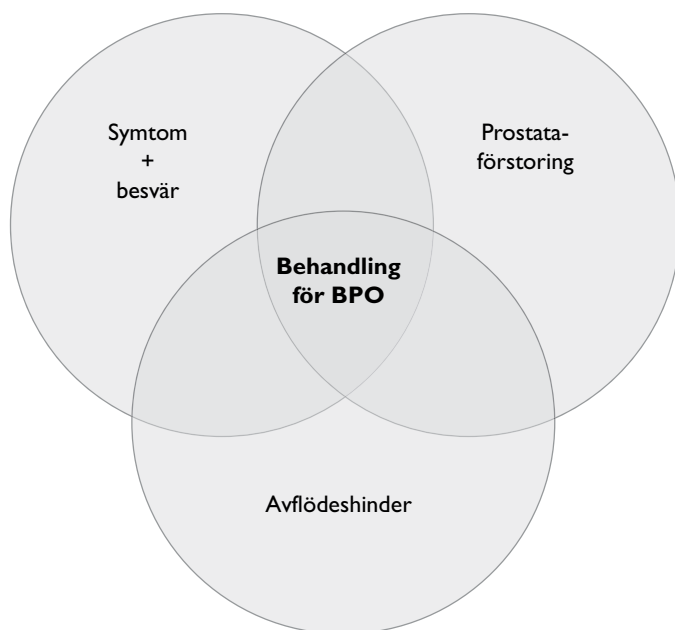
- Hur bör olika behandlingsmetoder prioriteras i förhållande till varandra? Det gäller t ex valet mellan aktiv och avvaktande behandling, hur länge behandling med läkemedel ska pågå, valet mellan läkemedel och kirurgi, samt i valet av kirurgiska metoder.
- Vilken betydelse har senare års organisationsförändringar i vården haft för patienter med BPH? Har åtkomsten minskat, finns risk för att patientgruppen undanträngts? Har nedgången i operationsfrekvens medfört att män med godartade förändringar av prostata nedprioriteras till förmån för män med prostatacancer?

1. Inledning

1.1 Varför utvärderar SBU godartad prostataförstoring med avflödeshinder?

Godartad prostataförstoring är ett vanligt tillstånd som i princip drabbar alla män med stigande ålder. Man har uppskattat att ungefär en tredjedel av alla män över 50 år, dvs cirka 400 000 män i Sverige, har besvär som skulle kunna uppfattas som relaterade till prostataförstoring. Av dem har cirka 80 000 svårare besvär [1].

För några decennier sedan var behandlingen av förstorad prostata renodlat kirurgisk. Öppen kirurgi hade då till största del ersatts av den mer skonsamma transuretrala resektionen av prostata (TURP). Det medförde en påtaglig ökning av antalet operationer. Diagnostiken var dock starkt schematiserad och manliga vattenkastningsbesvär tillskrevs nästan alltid en förstorad prostata. Den danske urologen Tage Hald vidgade perspektivet när han påpekade att besvären kunde ha olika men delvis överlappande orsaker, vilket han didaktiskt illustrerade i bilden ”Halds ringar” (Figur 1.1.1) [2]. Under de senaste decennierna har vidgad förståelse av sjukdomsmekanismer resulterat i en mer ändamålsenlig diagnostik, ett ökat utbud av behandlingsmetoder och ett accepterande av att urineringsymtom hos mannen inte alltid orsakas av en förstorad prostata. Antalet TURP har minskat. Inom kirurgiska verksamhetsområden har det varit en stark trend mot dagkirurgi och vårdtiderna har generellt förkortats avsevärt. Ett stort antal minimalinvasiva metoder har lanserats. Läkemedel har introducerats. Diagnostiken idag medger både en beskrivning av prostatas storlek och konfiguration med hjälp av transrektalt ultraljud samtidigt som man med urodynamisk teknik kan ange grad av eventuellt avflödeshinder och förekomst av neuromuskulär blåsfunktionsrubbning som ensam eller bidragande orsak till besvären.



Figur 1.1.1 "Halds ringar" togs fram för att illustrera att det inte är alla med urinvägssymtom eller alla med prostataförstoring som bör behandlas utan snarare de män som har symptomgivande BPO (BPO se Definitioner). Modifierat efter *Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey* [2].

Framväxten av nya teknologier har resulterat i varierande praxis mellan sjukvårdsområden och specialiteter. Till exempel varierar tillgången på instrument för enkel diagnostik av resturin (så kallad "bladder scan") och andra hjälpmedel påtagligt, framför allt inom primärvården. Fördelningen av ansvaret mellan primärvård och urologisk specialistvård varierar beroende på lokala resurser. Behandlingstraditionerna kan variera avsevärt mellan olika sjukvårdsområden. Kostnaderna för omhändertagande av den aktuella patientgruppen kan antas vara betydande. En genomgång av detta sjukdomsområde är således motiverad.

I rapporten redovisas granskningar av den vetenskapliga litteraturen rörande diagnostik, läkemedelsbehandling, inklusive naturläkemedel, samt olika typer av kirurgiska ingrepp. Dessutom redovisas en genomgång av praxis, hälsoekonomiska analyser och ett kapitel om etiska och

sociala aspekter. Däremot har psykologiska behandlingsmetoder inte ingått.

1.2 Definitioner

Inom professionen används flera begrepp för att beskriva miktionsstörning och relaterade sjukliga förändringar. Dessa är baserade på engelskspråkig terminologi när motsvarande svenska termer saknas. Begreppens förkortningar är dock så etablerade att översättning knappast är nödvändig.

LUTS ("lower urinary tract symptoms") innebär förekomst av ett eller flera symtom som kan tyda på störd funktion i urinblåsan eller urinröret. Smärta inkluderas inte i LUTS. Vanliga symtom är: täta urineringsringar, nattliga urineringsringar, tvingande trängningar, urinläckage, svag stråle, startsvårigheter, avbrott i strålen, krystning under urineringen och känsla av ofullständig tömning. Det gamla begreppet "prostatism" leder tanken fel genom att peka på prostatan som orsak och detta begrepp bör inte användas [3].

LUTD ("lower urinary tract dysfunction") innebär att en störning av lagrings- eller tömningsfunktionen påvisats med urodynamic teknik.

BPH ("benign prostatic hyperplasia") avser den histologiskt påvisade diagnosen. Denna term används i vanligt språkbruk för att beskriva det kliniska tillståndet godartad prostataförstoring.

BPE ("benign prostatic enlargement") innebär godartad prostataförstoring konstaterad med rektalpalpation eller uppmätt med transrektalt ultraljud. Prostatacancer har uteslutits med rimlig säkerhet.

BOO ("bladder outlet obstruction") avser avflödeshinder i urinröret.

BPO ("benign prostatic obstruction") avser avflödeshinder i urinröret pga godartad prostataförstoring.

LUTS/BPO ("LUTS suggestive of BPO") avser förekomst av urinerings-symtom som skulle kunna bero på avflödeshinder och godartad prostataförstoring där man med rimlig säkerhet utesluter vissa elakartade eller andra sjukdomar såsom prostatacancer, blåscancer, neurogen blåsrubbning och urinvägsinfektion. Detta begrepp omfattar de män som behandlas i föreliggande rapport, men i vanlig praxis är termen BPH (eller mer precist klinisk BPH) så etablerad och allmänt använd att den är svår att ersätta med denna mer adekvata men krångligare term.

1.3 Vilka är de viktigaste frågorna?

Översiktligt kan man urskilja två grupper av män med BPO. En viktig grupp att identifiera är den mindre gruppen där sjukdomsutvecklingen skett tyst och långsamt mot en mycket stor resturin. Kronisk resturin kan sekundärt resultera i olika utvecklingsscenarier: abnormt höga intravesikala tryck, njurinsufficiens eller överflödesinkontinens alternativt uttänjd och permanent skadad blåsmuskel. Det kan i detta sammanhang nämnas att svaghet i blåsmuskeln (detrusorn) visat sig vara en väsentlig negativ faktor vad gäller långtidsresultatet av TURP [4]. Där allvarlig utveckling kan identifieras i tid föreligger absolut operationsindikation, alternativt behov av permanent kateterbehandling. Den andra, mycket större, gruppen är männen som får urineringsbesvär, oftast trängnings-symtom, men där sjukdomen aldrig blir livshotande. Den här rapporten handlar mest om denna större grupp av patienter eftersom det är för dessa patienter handläggningen varierar mest.

Vilka metoder ska användas i utredningen av män?

Eftersom så många män är drabbade är det knappast möjligt att erbjuda alla en fullständig utredning inklusive transrektalt ultraljud och urodynamisk studie. En fullständig undersökning är å andra sidan inte heller nödvändig hos alla män med besvär. Konsensuskonferensen "6th International Consultation on New Developments In Prostate Cancer and Prostatic Diseases" konstaterade att dessa mer avancerade undersökningsmetoder enbart ska användas där man kan förvänta sig nytta för patienten, framför allt för att bedöma eventuell operationsindikation [5].

De flesta patienterna måste handläggas i primärvården. Vilka diagnostiska metoder bör användas där? Tidsmiktion, miktionslista och IPSS-formulär (International Prostatic Symptom Score, se 1.8) är enkla och informativa instrument. Ett viktigt problem berör resturin: stor resturin måste upptäckas, vilket man inte alltid gör om objektiv mätning inte utförs. Bör vårdcentraler förfoga över ”bladder scan”? Kan man acceptera tappning med kateter för resturinmätning om apparatur inte finns? Eftersom information om resturin är så väsentlig även i en basalutredning är svaret i princip ja på båda dessa frågor. I realiteten kan dock ultraljudsutrustningen vara för dyr för många mottagningar medan kateterisering för resturinmätning innebär vissa risker och kan vara svår att få acceptans för i praktiken. Inom urologisk specialistvård är transrektalt ultraljud en självklar undersökning hos den stora majoriteten av män som söker med LUTS. Om irreversibla ingrepp övervägs är urodynamisk undersökning ett ofta använt hjälpmedel för att få en större säkerhet när man ställer indikationen för ingreppet.

Hur ska vi med hjälp av tillgänglig diagnostik avgränsa vilka patienter som bör behandlas?

I primärvården blir behandlingen till väsentlig del symtomstyrd. Tidsmiktion, miktionslista och IPSS-formulär kan användas både för diagnostik och för behandlingsevaluering. IPSS är ett primärt effektmått vid behandlingsevaluering (se 1.12). Inom urologisk specialistvård krävs oftast utnyttjande av samtliga ovanstående metoder och ibland också undersökning med cystoskopi.

Hur ska vi avgöra vilka patienter som ska få läkemedel respektive kirurgisk behandling?

En kombinerad analys av anamnes, symtomformulär och objektiva observationer är nödvändig för att kunna föreslå ett rationellt terapival. Särskilt hos patienter där en invasiv, irreversibel åtgärd som t ex högenergi-TUMT (transuretral mikrovågsbehandling) eller TURP (transuretral resektion av prostata) övervägs, är det angeläget med tillförlitliga och fullständiga preoperativa data. Urodynamisk undersökning inklusive tryck-flödesmätning är oftast indicerad i dessa fall.

Finns anledning att öka användningen av nya kirurgiska metoder i relation till gamla?

Den tekniska utvecklingen har inneburit att dagkirurgiska alternativ kan erbjudas vid BPH. Detta ger fördelar både för patienten och för sjukvården. Somliga av de nya metoderna har emellertid sorterats ut pga bristande effekt. En kritisk värdering bör med krav på jämförande studier föregå introduktion av nya metoder i rutinverksamheten. Det pågår en kontinuerlig utveckling av instrument och metodik även av etablerade metoder som TURP vilket efterhand kan förbättra effektiviteten och användbarheten av den metoden och potentiellt öka dess konkurrenskraft mot nyare metoder.

Hur mycket bör patientens preferenser påverka behandlingsvalet?

Av förklarliga skäl föredrar många patienter medicin före kirurgi. Om kirurgi eller annan teknisk metod är aktuell föredrar många på samma sätt synbarligen mindre invasiva ingrepp. Patientens preferenser är avgörande, men för att han ska kunna fatta ett rationellt beslut om behandling måste ett tillräckligt faktaunderlag införskaffas och förklaras för honom på ett begripligt sätt.

1.4 Symtom och sjukdomsbild

Med stigande ålder blir vattenkastningsbesvär allt vanligare, ett problem som drabbar både män och kvinnor. Symtomen är dock ospecifika och leder sällan direkt till diagnos. *Lagringssymtom* beror på störningar under blåsans fyllningsfas, vilket innebär att en tillräckligt stor mängd urin inte kan lagras i blåsan under bibehållet lågt tryck. Tömningsfasen ska normalt vara viljemässigt reglerad och resultera i komplett tömd urinblåsa. Svårigheter att tömma blåsan fullständigt, med ett adekvat urinflöde, är en annan form av miktionsstörning som leder till *tömnings-symtom*. De bakomliggande orsakerna till störningar under fyllningsfasen kan variera avsevärt och samma sak gäller defekt tömningsförmåga. Å andra sidan kan en och samma sjukdomsorsak leda till såväl rubbad fyllnings- som tömningsfunktion.

Vid BPO utvecklas symtomen oftast gradvis över flera år. Lagringssymtom i form av trängningsbesvär kommer ofta först. Patienten upplever täta urineringar och trängningarna kan snabbt bli tvingande. Speciellt besvärande är nattliga urineringar som kan störa sömnen. Oftast är det sådana besvär som gör att patienten vänder sig till sjukvården. Tömningssymtom uppträder ofta samtidigt men är till en början inte så störande för patienten. Urinstrålen blir svagare, det är svårare att starta vattenkastningen, tömningen tar längre tid, avbrott i strålen kan förekomma, patienten måste krysta för att tömma och en känsla av att blåsan inte töms komplett kan uppträda. Vid försök att objektivt mäta symtomen svag stråle, avbrott i strålen, krystning och känsla av ofullständig tömning finner man ofta en diskrepans mellan den objektiva mätningen och patientens uppgifter.

Tabell 1.4.1 visar att både män och kvinnor över 40 år har problem med urineringen enligt en undersökning gjord i flera länder [6]. Siffrorna säger ingenting om svårighetsgraden av besvären, men illustrerar ändå att det finns många olika faktorer som kan ligga bakom problem från de nedre urinvägarna.

Tabell 1.4.1 Förekomsten av olika urinvägssymtom hos personer över 40 år i befolkningen [6].

Symtom	Män (%)	Kvinnor (%)
Känsla av ofullständig tömning	23	27
Täta urineringar	21	25
Avbrott i strålen	19	16
Tvingande trängningar	22	36
Svag stråle	27	20
Startsvårigheter	20	12
Nykturi mer än en gång	29	34
Krystning vid urineringen	8	6
Trängningsinkontinens	9	24
Ansträngningsinkontinens	1	32

Totalstopp då blåsan inte kan tömmas alls kan vara den dramatiska slutpunkten på den successiva utvecklingen av ett avflödeshinder. Speciellt om den akuta retentionen kommer spontant är den en signal som kan indikera att behandling bör sättas in. Om en akut urinretention är precipiterad, dvs att en utlösande faktor förelegat, såsom exempelvis resande, trauma, kateterisering, prostatabiopsi, alkohol, vissa läkemedel (inklusive narkos), kirurgi i urogenitalområdet eller nedre delen av buken, urinvägsinfektion eller akut sjukdom, är retentionen mindre allvarlig ur ett prognostiskt perspektiv och kan uppträda utan att någon permanent störning av tömningsfunktionen finns.

Tömningssvårigheter är ett vanligt uttryck för LUTS hos män. Ett annat problem är urininkontinens, som kan påverka patientens livskvalitet på ett avgörande sätt. Hos män är orsaken till inkontinens oftast ohämbara blåskontraktioner, men en patient som söker för inkontinens kan ha en allvarlig blåstömningssrörning med överflödesinkontinens som bakomliggande problem. Vid miktionsstörning räcker det alltså inte att bara behandla symtomen, utan störningens funktionella natur måste också fastställas.

Både lagrings- och tömningssymtom kan utvecklas av andra orsaker än avflödeshinder men med tidsmässig association till detta tillstånd. Hos äldre män kan svaghet hos blåsmuskeln ge upphov till både trängningar och blåstömningssrörning. Nattlig polyuri (att behöva kasta ganska stor mängd urin flera gånger under natten), idiopatiskt eller vid t ex hjärtinkompensation, kan förorsaka uttalade nattliga besvär utan att nedre urinvägsdysfunktion i sig är förhanden. Bristande centralnervös kontroll av blåsan kan medföra så kallad terminal detrusoröveraktivitet, som en följd av stroke, andra cerebrovaskulära sjukdomar eller mer subtila neurogena störningar [7]. Kombination av sådana problem med avflödeshinder är vanligt förekommande.

1.5 Etiologi och patogenes

Ålder och manliga könshormoner är de viktigaste faktorerna bakom utvecklingen av godartad prostataförstoring. Beträffande könshormoner är det sedan länge känt att eunucker inte får BPH. Det manliga köns-

hormonet testosteron får cellerna i prostatans övergångszon att tillväxa snabbare än motsvarande celldöd. Vid prostatahyperplasi föreligger alltså en apoptosdysfunktion, dvs att cellerna inte dör i den takt som är normalt. En paradox är dock att hormonnivåerna är i sjunkande vid ökande ålder när prostatatillväxten tilltar. Eftersom både BPH och flintskallighet anses vara androgenberoende tillstånd och drabbar en stor del av den äldre, manliga befolkningen har man sökt ett epidemiologiskt samband, men resultaten är motstridande [8,9]. Med all sannolikhet är mekanismerna bakom den ökande prostatatillväxten komplexa. Det senaste decenniet har ett tänkbart samband mellan BPH och det metabola syndromet diskuterats. Hyperinsulinemi har relaterats till utvecklingen av BPH [10,11]. I en aktuell studie har insulin och kvinnligt könshormon utpekats som oberoende riskfaktorer för BPH, ytterligare bekräftande hypotesen om ett samband mellan BPH och det metabola syndromet [12]. I själva verket är flertalet faktorer i det metabola syndromet associerade med BPH.

1.6 Patofysiologi

Vid ett successivt ökande avflödeshinder kompenseras obstruktionen till en början av ökad kontraktionskraft i blåsmuskulaturen. I detta skede får man räkna med att sjukdomen är asymtomatisk. När avflödeshindret förvärras eller när blåsmuskeln blir svagare med åldrandet orkar blåsan inte längre tömma ut urinen tillräckligt. I detta skede kommer symtomen och urineringen att påverkas med sänkning av urinflödet, tömning av mindre urinportioner och eventuellt tillkomst av resturin. Blåsan är nu dekompenenserad sekundärt till avflödeshindret. En primärt dekompenenserad blåsa, dvs en svag blåsa, ger ungefär samma symptom och påverkan på urineringen vilket förklarar att man måste mäta trycket i urinblåsan för att säkert kunna skilja på avflödeshinder och svag blåsa.

När blåsan arbetar mot ett ökat motstånd i urineröret ökar mängden muskelfvävnad i blåsväggen. Med tiden ökar också mängden bindväv i blåsväggen, vilket slutligen kan medföra att blåsan blir både tjockare och stelare och inte kan kontrahera sig lika effektivt som innan den utsattes för avflödeshindret. En sådan förtjockning av blåsväggen är dock inte, som man tidigare antagit, ett bevis på avflödeshinder enbart, utan mer

ett tecken på långvarig förekomst av spontana blåskontraktioner, överaktiv detrusor. Vid överaktivitet kontraherar sig blåsan mot stängda slutmuskler vilket påverkar blåsan på samma sätt som ett avflödeshinder.

Förtjockning (hyperplasi) av blåsmuskeln är inte den enda följden av ett ökande avflödeshinder. En uppreglering av miktionsreflexen kan initialt kompensera för den försämrade tömningsförmågan. Det rör sig både om en sensorisk och om en motorisk uppreglering. Patienten upplever blåsfyllnaden starkare och tidigare under fyllningsförloppet och blåskontraktionen utlöses lättare med försämring av den normala kontrollen som följd. Urodynamiskt kan detta ses som fasiska kontraktioner under fyllning. Fasiska kontraktioner kan ses som en tidigt avbruten miktionskontraktion beroende på ofullständig viljemässig kontroll av blåskontraktionen under fyllningsförloppet. Experiment har visat att avflödeshinder medför en förstärkt ryggmärgsreflex som kan resultera i överaktiv blåsmuskel [13]. En överaktiv blåsmuskel kan medföra trängningsinkontinens.

I detta sammanhang är det viktigt att påpeka att det finns andra orsaker till överaktiv blåsmuskel än avflödeshinder. Subtila eller mer tydliga degenerativa förändringar kan uppträda i centrala nervsystemet och orsaka överaktiv blåsmuskel. Inte sällan kan förklaringen till störningen inte fastställas, så kallad idiopatisk överaktiv blåsmuskel. Vid centralnervösa störningar kan trängningsproblemen kvarstå eller förvärras efter en prostataoperation. Tyvärr är möjligheterna att idag med säkerhet differentiera mellan de olika orsakerna till överaktiv detrusor begränsad. Tidsmässigt finns det en association mellan ökande avflödeshinder pga prostatatillväxt och tillkomst av neurogen blåstörning beroende på åldersmässiga, degenerativa förändringar i centrala nervsystemet.

Urinretention innebär att miktionsreflexen hämmats av tillfällig yttre påverkan eller att en inkomensation av detrusorn uppträtt, då uppregleringen av blåstömningsmekanismen inte längre räcker till.

Kronisk retention uppträder smygande och oftast är patienten inte medveten om att blåstömningen är ofullständig. Flera ogynnsamma konsekvenser kan uppträda:

1. Som ett uttryck för detrusor-inkompensation kan okontrollerade abortiva kontraktioner medföra inkontinens, så kallad överflödesinkontinens.
2. Kroniskt förhöjt intravesikalt tryck kan medföra påverkan på de övre urinvägarna och funktionellt avflödeshinder på denna nivå med vidgning av njurbäcken och urinledare och mer eller mindre grav njursvikt som följd.
3. Blåssvaghet kan utvecklas pga övertänjning med mekanisk skada på detrusorn samt de intramurala nerverna med hypo- eller akontraktilitet som följd.
4. Kronisk resturin kan ge förutsättningar för stenbildning i blåsan pga ofullständig elimination av proteinutfällningar. Närvaro av ureasbildande bakterier skyndar på detta förlopp.
5. Hematuri kan förekomma av flera orsaker. Bristfällig blåstömning med utveckling av blåssten kan resultera i makro- eller mikroskopisk hematuri orsakad av mekanisk slemhinneskada. Kateterisering pga t ex akut urinretention kan kompliceras med efterföljande blödning. Dilaterade vener på prostataadenom kan läderas spontant eller pga mekaniskt trauma med ibland kraftig och svårbehandlad makroskopisk blödning som följd.

1.7 Epidemiologi

Godartad prostataverticering är ett vanligt tillstånd som ökar med åldern. I en studie från Skottland definierades BPH som prostataverticering över 20 ml (utan tecken på prostatacancer) plus maximalt flöde under 15 ml/s eller förekomst av LUTS, och med dessa förutsättningar beräknades prevalensen till 253 per 1 000 män i åldrarna 40–79 år [14]. Prevalensen av LUTS uppskattades till mer än 10 procent för holländska män, successivt ökande från 3 procent mellan 45 och 49 års ålder upp till 24 procent vid 80 års ålder [15] men nationella skillnader i rapportering av LUTS har påvisats [16]. I en ytterligare rapport från Skottland studerades prevalensen av BPE som befanns vara påtagligt hög [17]. I den studien hade 44 procent av männen över 70 år en prostataverticering på över

40 ml, men det är värt att notera att det inte fanns någon tydlig relation mellan prostatastorlek och symtom.

Även svenska data visar åldersrelaterad ökning av vattenkastningsbesvär. En studie visade att bland män över 70 hade 40 procent LUTS [18]. I en nyligen publicerad svensk populationsstudie intervjuades drygt 2 000 män mellan 41 och 80 år, geografiskt spridda över tio regioner i hela Sverige [1]. Över 30 procent av dessa hade en symtompoäng i IPSS på 8 eller mer, medan drygt 10 procent hade 15 eller mer (se Tabell 1.8.1). Korrelationen var stark mellan höga IPSS-poäng och ålder. En tredjedel av männen rapporterade en betydande negativ påverkan på livskvaliteten [1]. I ett annat arbete från Mellansverige, också omfattande drygt 2 000 män mellan 40 och 80 år, rapporterades en prevalens på 24 procent av LUTS [19]. I en enkätundersökning, där man använde IPSS-skalan, tillfrågades 40 000 män i Mellansverige om vattenkastningssymtom och livskvalitet. Måttliga besvär förekom hos 18,5 procent, svåra besvär hos 4,8 procent. Förekomsten av LUTS var starkt åldersberoende. Påverkan på livskvaliteten var väsentligt lägre än förekomsten av symtom [20].

Hög prevalens innebär dock inte att motsvarande antal män bör behandlas. Sjukdomsförloppet är långsamt och sammanfaller med andra sjukliga förändringar som kan ge upphov till LUTS, framför allt neurogen blåsrubbning. Det är nödvändigt att bedöma situationen kritiskt innan man behandlar. Fyrtiofem procent av männen med LUTS med misstänkt BPO visade sig ha något annat problem än enbart avflödeshinder när man gjorde en noggrann urodynamisk bedömning [21]. Inställningen till behandling har påverkats av flera faktorer, vilket illustreras i en studie i Olmsted County (Minnesota, USA) av incidens och behandling av BPH under tioårsperioden 1987 till 1997. En ökad incidens noterades fram till 1992, sammanfallande med introduktionen av PSA som diagnostiskt hjälpmedel för att upptäcka prostatacancer, varefter incidensen föll. Kirurgisk behandling minskade och medicinsk behandling ökade signifikant under perioden [22].

Trängningsinkontinens ("urge") är i princip orsakad av defekter i den neurogena kontrollen av blåsan under fyllnadsfasen. Denna kontroll förhindrar i normala fall ofrivillig aktivering av miktionsreflexen. Sym-

tomhet trängningsinkontinens förekommer hos cirka 22 procent av de kvinnor och 73 procent av de män som lider av inkontinens [23]. Det är sedan länge känt att trängningsinkontinens och överaktiv blåsa förekommer oftare med ökande ålder [24,25]. Hos yngre vuxna och medelålders personer är trängningsbesvär utan samtidig neurologisk sjukdom vanligare hos kvinnor, men prevalensen bland män stiger från övre medelåldern och skillnaderna utjämnas.

1.8 Diagnostik

För att en patient ska sägas tillhöra gruppen som har LUTS/BPO fordras att vissa viktiga diagnoser har uteslutits eller är osannolika. Dessa diagnoser är urinvägsinfektion, prostatacancer, blåscancer och neurogen blåsfunktionsrubbnings. Trots att de flesta patienter med dessa diagnoser har uteslutits är det en blandad grupp, som kommer att få olika slutdiagnoser, som ska fortsätta utredningen. De vanligaste diagnoserna förutom BPO är svag urinblåsa, överaktiv blåsmuskel (blåsan kontraherar sig spontant utan att låta sig kontrolleras av viljan), stor urinproduktion under hela dygnet eller endast under natten och små förändringar i nervsystemet som försämrar blåsans funktion utan att ge några uppenbara neurologiska symtom i övrigt.

I den fortsatta utredningen utvärderas patientens symtom och besvär, skattas prostatas storlek, mäts blåstömningsförmågan och i vissa fall också trycket i urinblåsan för att säkert kunna skilja på avflödeshinder i urinröret och en svag blåsa.

Symtom, besvär och livskvalitet

Symtomen används mest för att gradera sjukdomens svårighetsgrad och för att kunna registrera förändringar. Symtombilden ger endast sparsam information om vilken sjukdom eller funktionsrubbnings som finns i de nedre urinvägarna. Det är viktigt att veta hur länge patienten har haft symtom och vilket eller vilka symtom han upplever som mest besvärande.

Symtomen utvärderas med det tidigare nämnda IPSS-formuläret, som patienterna själva fyller i (Figur 1.8.1). Detta formulär används över hela världen och i Sverige används det av alla specialister och även av många vårdcentraler. Patienterna får 0–5 poäng på sju symtomfrågor och den totala poängen varierar därmed från 0 till 35. Klassificeringen är: 0–7 inga eller lätta symtom, 8–19 måttliga symtom och 20–35 svåra symtom. En nackdel med IPSS är att inkontinens inte finns med som symtom. Det finns andra symtomskolor som är likvärdiga med IPSS, men fördelen med den sistnämnda är att den används ofta och att man därmed kan jämföra patientgrupper i olika studier.

Poängtalet i IPSS, ett mått på symtomen, är korrelerat till patientens upplevelse av sina besvär. Höga symtompoäng är dock relativt vanliga utan att patienten anger måttliga eller stora besvär, vilket man kan se i en valideringsstudie (Tabell 1.8.1). Det är alltså viktigt att även fastställa besvärsgrad.

Tabell 1.8.1 Sambandet mellan IPSS och besvär. Förenklad tabell från Barry och medarbetare [26].

AUA score = IPSS	Antal patienter som säger att LUTS besvärar dem		
	Inte alls eller lite	Måttligt eller mycket	Summa
0–7 poäng	119 (99%)	1 (1%)	120 (100%)
8–19 poäng	79 (73%)	29 (27%)	108 (100%)
20–35 poäng	11 (27%)	29 (73%)	40 (100%)

AUA = American Urological Association; IPSS = International Prostatic Symptom Score

Det vanliga sättet att fastställa besvär i studier är att använda den så kallade besvärsfrågan som är kopplad till IPSS som en åttonde fråga (Figur 1.8.2). Frågan är väl enkel men den kan ändå sägas avspegla sjukdomsspecifik livskvalitet. Frågan förekommer i Sverige i varianter med något olika svarsalternativ. Lite mer omfattande frågeformulär för att mäta sjukdomsspecifik livskvalitet är Symptom Problem Index (SPI) och BPH Impact Index (BII). Hälsorelaterad livskvalitet kan mätas med t ex

Urineringsymtom	Markera en siffra på varje rad					
	Inte alls	Mindre än 1 gång av 5	Mindre än hälften av gångerna	Ungefär hälften av gångerna	Mer än hälften av gångerna	Nästan alltid
1. Under den senaste månaden, hur ofta har Du haft en känsla av att inte tömma blåsan fullständigt efter att Du slutat urinera?	0	1	2	3	4	5
2. Under den senaste månaden, hur ofta har Du varit tvungen att urinera igen mindre än 2 timmar efter att Du slutat urinera?	0	1	2	3	4	5
3. Under den senaste månaden, hur ofta har Du funnit att Du stoppade upp och startade igen flera gånger när Du urinerade?	0	1	2	3	4	5
4. Under den senaste månaden, hur ofta har Du funnit det svårt att skjuta upp urineringen?	0	1	2	3	4	5
5. Under den senaste månaden, hur ofta har Du haft svag urinstråle?	0	1	2	3	4	5
6. Under den senaste månaden, hur ofta har Du varit tvungen att trycka på eller krysta för att starta urineringen?	0	1	2	3	4	5
7. Under den senaste månaden, hur många gånger gick Du oftast upp för att urinera från det att Du lade Dig tills Du steg upp på morgonen?	Aldrig	1 gång per natt	2 gånger per natt	3 gånger per natt	4 gånger per natt	5 eller fler gånger
	0	1	2	3	4	5

Figur 1.8.1 Frågeformulär för IPSS.

Short Form-36 (SF-36). Man har inte mätt hälsorelaterad livskvalitet i så många studier av BPH och i den här rapporten behandlas livskvalitet i Kapitel 7.

Om Du skulle leva resten av livet med urinvägssjukdomen precis som det är nu, hur skulle Du känna Dig inför detta?

- | | |
|---|--|
| 0 | Glad |
| 1 | Belåten |
| 2 | Mest nöjd |
| 3 | Blandat (ungefär lika nöjd och missnöjd) |
| 4 | Mest missnöjd |
| 5 | Olycklig |
| 6 | Förskräcklig |
-

Figur 1.8.2 Besvärsfrågan som är kopplad till IPSS.

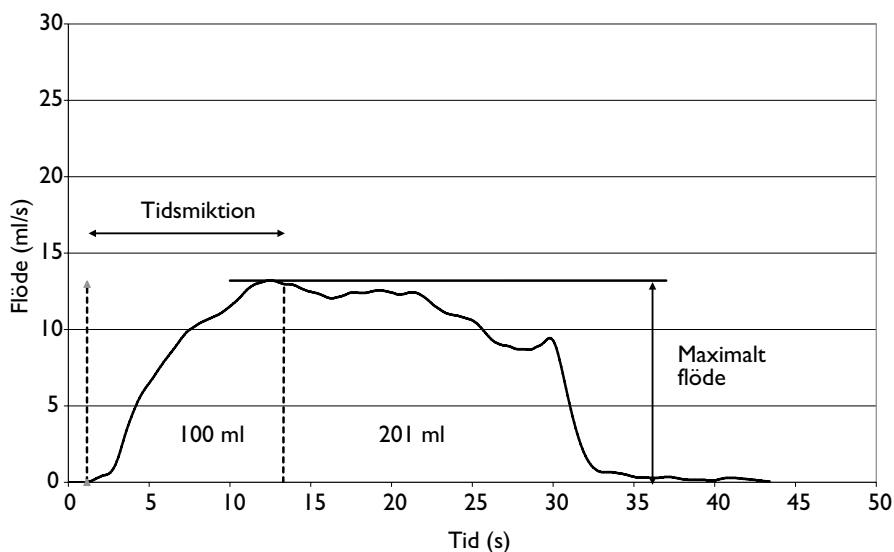
Prostatastorlek

Den enklaste metoden för att skatta prostatastorlek är rektalpalpation som också används för att hitta lite större prostatatumörer. En mer precis metod som endast specialister har tillgång till är transrektalt ultraljud (TRUL). Man använder då en så kallad probe som sätts in i ändtarmen och ger bilder av prostatan i tvär- och längdsnitt. Från dessa bilder kan prostatavolymen beräknas. Den tredje metoden som finns är att använda blodprovet prostataspecifikt antigen (PSA). PSA har en tendens att stiga vid prostataförstoring pga BPH, men påverkas även av andra faktorer vilket måste beaktas vid tolkningen av värdena; PSA har många felkällor.

Blåstömningsförmåga

Urinflöde, hur stora urinportionerna är, tömd volym, och hur mycket som finns kvar i blåsan efter urineringen, resturin, är mått på blåstömningsförmågan. Trots att det finns en relativt stor överlappning mellan den normala och den sjuka populationen kan dessa metoder relativt väl avgöra om urineringen är normal eller inte. Om urineringen är onormal säger metoderna emellertid inte något om orsaken till att urineringen är onormal. För att kunna uttala sig om sannolikheten för avflödeshinder eller svag blåsa som orsak behövs tilläggsinformation.

Den bästa och mest använda icke-invasiva metoden är *flödesmätning*. Det fordras en relativt dyrbar flödesmätare för att använda metoden och den används därför endast vid specialistmottagningar. Vid mätningen får man utskrift av en kurva som under hela urineringen visar hur snabbt urinen rinner ut (se Figur 1.8.3). Det värde från flödeskurvan som man vanligen bedömer är det maximala flödet, $Q_{\max}$. Nackdelarna med flödesmätning är att urinflödet är beroende av urinportionens storlek och att många patienter misslyckas att tömma tillräckligt stor mängd vid mottagningsbesöket.



Figur 1.8.3 Exempel på en flödeskurva.

En enklare typ av flödesmätning är *tidsmiktion*. Patienten gör denna mätning hemma och mäter hur lång tid det tar att tömma 100 ml. Det enda som behövs är ett mått där 100 ml (1 dl) är markerat och en klocka som mäter sekunder. En fördel med tidsmiktion är att man lätt kan få resultatet av 10–15 mätningar att bedöma. Nackdelarna är att den endast används i Sverige och aldrig finns med i utländska studier samt att den är svagt vetenskapligt validerad.

En annan enkel metod är *miktionslista*, på vilken patienten skriver upp klockslag och tömd volym för alla urineringar, vanligen under två dygn.

Ju mindre de största urinportionerna är, desto mer påverkad är urineringen. Fördelen med miktionslista är att den ger en mer objektiv bild av urineringsfunktionen än anamnesen och nackdelarna är att miktionslista sällan tas med i studier där behandling utvärderas samt att den är dåligt validerad i samband med BPO.

Den traditionella metoden att *mäta resturin* är att man efter urineringen tömmer ut det som finns kvar i blåsan med en kateter. Metoden används fortfarande men är förknippad med en risk för urinvägsinfektion. Numera används därför ofta i stället enklare ultraljudsapparater som tagits fram enbart för att mäta resturin. Dessa apparater finns vid specialistkliniker och på en del vårdcentraler. Kliniskt har man störst nytta av att hitta de få patienter som har mycket stor resturin, dvs resturinen är mycket större än de tömda volymerna. Dessa patienter har risk att utveckla njurskada eller skada på blåsmuskeln och behöver därför någon åtgärd. En nackdel med mätning av resturin är att den vid en större mängd kan variera mycket från gång till gång. Därför behövs flera mätningar.

Orsak till nedsatt blåstömningsförmåga

För att visa om det är svag blåsa eller avflödeshinder i urinröret som är orsak till nedsatt blåstömningsförmåga gör man urodynamik eller *tryck-flödesmätning*. Vid denna undersökning mäter man samtidigt trycket i blåsan och urinflödet. För att göra mätningen har man oftast en kateter med två kanaler i urinröret: en kanal används för att fylla blåsan med vätska och den andra för tryckmätningen. Katetern i urinröret ökar inte motståndet i urinröret så mycket som man skulle kunna tro, men om man vill undvika en sådan kateter kan man istället punktera blåsan ovanför blygdbenet och lägga in slangar direkt i blåsan den vägen. Båda teknikerna är invasiva och resurskrävande. Man brukar därför inte använda tryck-flödesundersökning på alla patienter med LUTS.

Ofta är det lätt att skilja mellan de tre grupperna avflödeshinder, svag blåsa och normala, men det är en relativt stor överlappning mellan de

normala och de med avflödeshinder. Resultatet av undersökningen ger i dessa fall inte en klar vägledning om fortsatt handläggning.

Diagnostisera eller utesluta andra sjukdomar

De undersökningsmetoder som har nämnts ovan används för att diagnostisera eller gradera BPO. En del av dem används även för att hitta andra sjukdomar än BPO. Rektalpalpation och PSA används för att hitta prostatacancer. Miktionslistan används för att hitta dem som har många miktioner pga stor urinnmängd och dem som urinerar flera gånger nattetid pga stor nattlig urinnmängd. Urineringsmätning och tryck-flödesundersökning kan identifiera dem som har svag urinblåsa. Flödesmätning och urodynamik kan även avslöja att patienten lider av neurogen blåsrubbning.

Det finns andra undersökningar som inte ger någon eller endast liten information om LUTS/BPO men som kan användas av differentialdiagnostiska skäl. Dessa undersökningar granskas inte i den här rapporten.

Urinsticka för att hitta urinvägsinfektion är billig och brukar rekommenderas i riktlinjer för BPH.

Kreatinin är ett kroppseget ämne som finns i blodet och kan användas för att mäta njurfunktionen. Man har nytta av ett kreatininvärde vid kronisk retention och för patienter som ska opereras. Kreatininbestämning rekommenderas ibland för alla patienter i riktlinjer för BPH eftersom information om eventuellt påverkad njurfunktion är viktig.

Cystoskopi, inspektion av urinröret och blåsan, kan diagnostisera förträngning i urinröret, blåscancer, blåsdivertikel och blåsten.

Cystometri, undersökning av blåsans fyllnadsfas vid urodynamisk undersökning, kan bl a påvisa överaktiv blåsmuskel som inger misstanke om neurogen blåsrubbning.

Röntgenundersökningar används sällan vid utredning av symtom från de nedre urinvägarna. Då man behöver utreda orsak till njurpåverkan

används dock röntgen för att t ex påvisa sten i urinledaren och blåsan eller blåsdivertikeln.

1.9 Naturalförlopp

Pga det långsamma och smygande förloppet kan skillnader förväntas mellan män i en population när det gäller tröskeln för att söka medicinsk hjälp. Av detta följer att en del män torde löpa risk att söka för sent i förloppet, när mer eller mindre allvarliga komplikationer hunnit uppkomma. Systematiska studier i Olmsted County, USA, har bidragit till kunskap om naturalförloppet av LUTS och BPH. Det har visat sig att fler faktorer än den subjektiva besvärsggraden spelar roll för om en man söker för LUTS eller inte [27]. LUTS, nedsatt maximalt urinflöde, förstörd prostata och högre ålder är de mest påtagliga anledningarna [28].

Vad händer med symtomen över tid? Hur många av de patienter som observeras utan behandling behöver behandling senare? Observationer av utvecklingen på individnivå indikerar att förloppet ofta är statiskt. Av 107 män som utreddes för vattenkastningsbesvär och bedömdes på nytt efter fem år hade tio opererats. Bara en minoritet försämrades symtomatiskt under femårsperioden och akut urinretention inträffade hos 1,9 procent [29]. I en större studie från samma center på 170 män som följts över 14 år förblev 83 kirurgiskt obehandlade [4].

Vad händer med prostatavolymen över tid? I PLESS (Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study [30]) jämfördes långtidsutfallet av finasterid-behandling med placebo. I placebogruppen (där över tusen män ingick) följdes prostatas tillväxt under fyra år och man kunde konstatera att ju större körteln var från början, desto högre var tillväxthastigheten.

Vad händer med urinflödet över tid? Sett över längre tid går urinflödet ned huvudsakligen beroende på en försämring av blåskontraktiliteten.

Vad händer med obstruktionen över tid? Kunskapen är ofullständig, men indirekta data talar för att den ofta är oförändrad utan klar progress.

Vilka män bör behandlas omgående? Män med urinretention, speciellt om den uppträder spontant, upprepade urinvägsinfektioner, blåssten, hematuri (blod i urinen) eller påverkan på övre urinvägarna måste utredas direkt med siktet inställt på operation.

Finns det riskfaktorer som tidigt identifierar individer med risk för komplikationer som senare kan komma att behöva behandling? Höga IPSS-poäng innebär att någon form av behandling krävs, men eftersom höga poäng inte nödvändigtvis innebär grav BOO är detta fynd inte liktydigt med hög risk. Ett lågt flöde respektive stor resturin innebär däremot ökad risk för framtida komplikationer. Beträffande PSA har det visats att ju högre PSA-värdet primärt är, desto snabbare är prostatatillväxten.

1.10 Behandling med läkemedel och naturläkemedel

Det finns idag flera läkemedel för behandling av patienter med symtom och besvär som beror på BPH med tömningshinder. De läkemedel som är viktigast är alfablockerare och 5-alfareduktashämmare (5-ARI). Dessa har sinsemellan helt olika verkningsmekanismer. Alfablockerare är avsedda att relaxera glatt muskulatur i olika delar av prostata, och därigenom minska motståndet mot flödet, medan behandling med 5-ARI främst är avsedd att reducera prostatas storlek. Förutom alfablockerare och 5-ARI används ibland också antikolinerga medel, ensamma eller i kombination med alfablockerare. Denna behandlingsstrategi har dock inte granskats i rapporten eftersom de identifierade studierna inte uppfyllt de inklusionskriterier som ställts upp. Även andra substanser prövas, men de måste ännu anses vara av experimentell karaktär.

För behandling med naturläkemedel är verkningsmekanismen för de olika preparaten till övervägande del okänd. Den avgörande skillnaden mellan farmakologiska läkemedel och naturläkemedel är att de senare endast definieras av vilka växter de utvinns ur. Detta leder dels till metodproblem eftersom preparaten kan variera i sammansättning mellan olika tillverkare, dels till en lägre motivation för tillverkande företag att driva forskningen framåt eftersom växterna, och därmed preparaten, inte

kan patenteras. I övrigt föreligger inga hinder för att forskningen kring fytoterapi ska hålla samma kvalitet som farmakologisk forskning. Tidigare översikter har dock efterlyst mer forskning för att kunna dra säkrare slutsatser om fytoterapi vid BPH.

Behandling med läkemedel används främst vid lättare till medelsvåra symtom. Vid svårare besvär tillämpas i första hand invasiva metoder som TUMT och TURP. Det är väl känt att läkemedlen som används vid BPH och LUTS har begränsningar och alltså inte passar för alla patienter, men hur dokumentationen i litteraturen ser ut i olika avseenden bedömd utifrån kontrollerade och randomiserade kliniska studier är en fråga vi söker belysa i den här rapporten.

De flesta patienter med BPH och LUTS kontaktar i allmänhet primärvården. Den initiala utredningen avser att fastställa om patienten har BPH med obstruktion som orsak till sina symtom och besvär. I diagnostiken ingår även att utesluta andra tillstånd med liknande symtom. Om inte besvären som orsakas av BPH med avflödes hinder från blåsan är påtagliga och svåra föreslås patienten troligen behandling med läkemedel, antingen en alfablockerare eller en 5-ARI, eller numera också ibland kombinationsbehandling med båda dessa medel.

Med alfablockerare inriktar man alltså behandlingen på att reducera symtom och därmed besvär, medan några trofiska effekter på prostata eller nedre urinvägar inte förväntas. Med 5-ARI hämmas prostatas tillväxt i så hög grad att en redan förstorad prostata krymper, vilket i bästa fall minskar besvären. Effekten på symtomen har emellertid visat sig vara liten, och indikationen har på senare år kommit att glida över i en förebyggande behandling som på sikt är avsedd att förhindra en progress av sjukdomen. Ofta ges då 5-ARI i kombination med en alfablockerare.

Fytoterapi påbörjas i allmänhet av patienten själv. Studier inom området finns och en del är kontrollerade, randomiserade mot placebo och av tillräcklig omfattning för att tas upp till granskning i den här rapporten. I den befintliga bakgrundsinformation om verkningsmekanismer ska ändå betonas att det saknas en hel del information.

1.11 Behandling med operation och minimalinvasiva metoder

I början av 1970-talet ersattes öppen operation för godartad prostataförstoring till största delen av *operation genom urinröret*, TURP. Metoden innebär att centrala delar av prostatakörteln avlägsnas i syfte att minska avflödeshinder från urinblåsan. Tekniken presenterades i sin första, enklaste form redan i mitten av 1920-talet och efter flera modifikationer av instrumentet samt förbättringar av ljuskälla, optik och diatermiapparat skedde en bredare introduktion i Sverige. Eftersom TURP ansågs både mindre riskfyllt och billigare utökades indikationerna och antalet prostataoperationer med denna teknik ökade snabbt och blev ett av de vanligaste kirurgiska ingreppen. Under 1980-talet ökade fortfarande antalet operationer, men i långsammare takt. Övergången till TURP skedde utan något tydligt vetenskapligt underlag och ledde också till ökande samhällskostnader. Strängare indikationer och tillgång till alternativa behandlingsmetoder är en sannolik bakgrund till minskande antal TURP-ingrepp under 1990- och 2000-talen. Även om TURP-metoden har förfinats är komplikationsrisken för män med komplicerande sjukdomar eller hög ålder inte försumbar.

För patienter som inte förbättras tillräckligt av de läkemedel som introducerats på 1990-talet har ett flertal metoder etablerats som möjligen inte undanröjer avflödeshindret lika effektivt som de äldre metoderna men är mindre invasiva och har lägre risk för komplikationer. Möjligheten till minskade kostnader, framför allt genom att kunna behandla i dagkirurgi, har också varit en viktig drivkraft. De alternativa metoderna har huvudsakligen etablerats som behandling för patienter med lätta till medelsvåra besvär, medan de traditionella indikationerna för prostataoperation – kronisk urinretention med behov av kvarliggande kateter och eventuellt påverkad njurfunktion, blåssten med bakgrund i tömningshinder från urinblåsan, upprepade urinvägsinfektioner samt prostatablödning – föreligger i ökande omfattning hos patienter som fortfarande behandlas med TURP [31]. TURP-metodens roll som ”gold standard” har dock inte rubbats när antalet operationer har minskat.

Öppen prostatakirurgi har kvarstått för en mindre grupp av patienter med en påtaglig prostataförstoring där TURP-metoden innebär en lång

operationstid med ökad risk för blödning och resorption av elektrolytfri spolvätska, så kallat TUR-syndrom. År 1973 beskrev Orandi en metod för transuretral operation av patienter med ingen eller obetydlig prostataförstoring, *transuretral incision av prostata* (TUIP). Öppen operation, TURP och TUIP har idag en tydlig plats i den kirurgiska behandlingen av avflödeshinder från blåsan orsakad av BPH, men med inriktning mot skilda patientgrupper. En uppdatering av dagens kunskapsläge för dessa metoder bildar därför en grund för genomgången av kirurgisk behandling.

Av tillkommande kirurgiska metoder har expertgruppen valt att belysa metoder som är i bruk i Sverige för närvarande eller förefaller vara under introduktion. Under senare år har modifikationer av TURP-metoden framtagits. *Transuretral vaporisation av prostata* (TUVP) introducerades i början av 1990-talet och med målsättningen att minska blödningen under ingreppet och förkorta vårdtiden. Metoden har minskat i användning utan att tydliga skäl för detta framkommit. Sannolika skäl är avsaknad av vävnad för patologisk-anatomisk diagnos samt sämre långtidsresultat. Detta har lett till blandmetoder, där TURP används som komplement, t ex vid apexe resektionen.

En *bipolär teknik* för vaporisation (B-TUVP) och resektion (B-TURP) har vunnit insteg och många kliniker överväger denna metod vid nyinves-tering i instrumentparken. Metoden tillåter resektion med elektrolythaltig spolvätska vilket inneburit att komplikation i form av det så kallade TUR-syndromet vid en resorption av spolvätska ersatts av risk för en mer lättbehandlad övervätskning med isoton och elektrolythaltig pollösning. Detta anses minska risken med långa operationstider och har angetts ge möjlighet för transuretral kirurgi även vid större prostataavolymer.

Den minimalinvasiva metod som i Sverige har störst användning är *transuretral mikrovågsterapi* (TUMT). Energiavgivningen vid denna behandling har successivt ökat och lett till bättre funktionella resultat men också fler komplikationer. Viktig teknikutveckling har skett i vårt land. Litteraturgenomgången har fokuserats på behandling med högeffekt-TUMT.

Ett flertal transuretrala *lasertekniker* har prövats i Sverige, men förefaller inte ha etablerats som rutinmetoder (kontaktlaserablation (CLAP); interstitiell laserablation (ILC); visuell laserablation (VLAP); transuretral ultraljudsledd laserinducerad prostatektomi (TULIP)). Holmiumlaser, som används för att fragmentera urinvägskonkrement, kan vid högre energinivåer användas för att koagulera prostatavävnad (HoLAP). Denna lasertyp kan också användas för att skära i vävnad och har via resektion av prostata (HoLRP) utvecklats till en metod där hela adenom enukleeras i samma vävnadsskikt som vid öppen prostatektomi (HoLEP). Avlägsnandet av adenomvävnaden måste då kompletteras med instrument som sönderdelar vävnaden innan den kan utförskaffas från urinblåsan. HoLEP prövas endast på något enstaka center i Sverige, men har bedömts vara av intresse, vilket motiverat en litteraturgenomgång. Litteraturgenomgång har också skett av så kallad ”grön laser”-teknik (fotoselektiv vaporisation med KTP-laser) som finns etablerat på någon enstaka klinik. Denna metod innebär således vaporisering av prostatavävnad och ger inte vävnad för patologisk-anatomisk diagnos.

Nålablation med radiofrekvensenergi (TUNA) används på någon klinik i Sverige, men har bedömts minska i användning och har därför inte blivit föremål för granskning. Ballongdilatation av prostatiska uretra, injektion av etanol för destruktion av vävnad, injektion av botulinumtoxin för att påverka neuromuskulär funktion samt fokuserat ultraljud med högt energiinnehåll (HIFU) har bedömts vara metoder som inte används i Sverige.

Användning av korta katetrar i prostatiska uretra (”prostatastent”) har använts som en palliativ åtgärd och ett alternativ till kronisk urinrörskateter (KAD). Användningen idag bedöms vara begränsad och metoden diskuteras inte ytterligare.

1.12 Avlastning av blåsan med kateter i samband med urinretention

Vid otillfredsställande blåstömning (hög resturin) eller total oförmåga att tömma blåsan (akut urinretention) kan blåsan tömmas med en kateter, endera inneliggande (införd via urinröret eller suprapubiskt) eller införd intermittent via urinröret (ren intermittent kateterisering, RIK).

Behovet av tömning med kateter kan vara antingen temporärt, t ex i avvaktan på ett ingrepp avsett att underlätta urinavflödet, eller permanent, när det inte är möjligt att åstadkomma en tillfredsställande blåstömning. Den senare situationen kan uppkomma av flera orsaker, t ex att blåsmuskulaturen försvagats (vilket inte kan påverkas) eller när det finns kontraindikationer mot ett avflödesförbättrande ingrepp. Neurogena blåsrubbningar som MS och status efter slaganfall kan också ge upphov till svårigheter med blåstömningen som föranleder kateteravlastning.

Inneliggande kateter (KAD, kvarkateter)

En kateter som ligger inne en kortare tid (upp till några veckor) ger sällan några problem och den bakteriuri som uppkommer brukar försvinna spontant [32]. En kateter som ligger inne längre kan däremot ge upphov till en rad komplikationer som kan vara svåra att bemästra, vilket bl a beskrevs redan av Platt 1982 [33,34]. Redan efter några dagar är de nedre urinvägarna koloniserade av bakterier som är svåra att eliminera; behandling med antibiotika ger upphov till resistenta stammar och även de övre urinvägarna riskerar att invaderas [32]. Antibiotikabehandling är följaktligen bara indicerad vid symtomgivande infektioner. Att en kvarkateter kan vara förenad med en rad komplikationer som kan vara svåra att komma åt är känt sedan länge [35]. En minskad kateteranvändning inom den geriatriska slutenvården (kateterfri vård) minskade drastiskt antibiotikaanvändningen och kostnader för tvätt och hygienartiklar. Pionjärerna Nordqvist och medarbetare visade att även mortaliteten sjönk [36].

Detta är en kunskap som är spridd inom svensk sjukvård. Inom särskilda äldreboenden är andelen män med kvarkateter 16 procent varav mer-

parten har kateter pga ofullständig blåstömning [37–39]. Det är oftast mycket gamla män, där olika skäl som ålder, demens och kontraindikationer mot kirurgiska prostataingrepp gjort att man tvingats avlasta urinblåsan med en kvarkateter. Männen har inte bedömts vara i stånd att genomföra RIK vilket i vissa fall skulle kunna vara ett alternativ. Studier där kvarkateter jämförs med RIK hos ett geriatriskt patientklientel saknas och torde vara svåra och mycket resurskrävande att utföra. Den bästa preventionen är att använda kvarkateter bara på mycket strikta indikationer.

Kvarkateter kan bli aktuell efter en akut urinretention då en kateter får kvarligga en kortare tid innan ett försök att avveckla den genomförs. Detta sker under förutsättning att avflödet från de övre urinvägarna inte är påverkat; då bör blåsan avlastas permanent tills avflödeshindret eliminerats. I avsaknad av påverkan på de övre urinvägarna rekommenderas försök till kateteravveckling efter tre dagar. Om det misslyckas är RIK ett alternativ som har fördelen att den gör det möjligt att se hur väl blåstömningen restitueras [40]. Sannolikt är det ett bättre alternativ än kvarliggande kateter, med mindre risk för infektion och bättre livskvalitet [41]. Om det inte är möjligt att avveckla kvarkatetern pga en ofullständig blåstömning är det angeläget att, om ett avflödesbefrämjande ingrepp planeras, väntetiden blir så kort som möjligt. Om operation inte är aktuell (t ex pga svag blåsmuskel) bör RIK påbörjas utan onödigt dröjsmål som en mer permanent lösning på blåstömningen.

Ren intermittent kateterisering (RIK)

I de flesta fall är RIK att föredra framför kvarkateter då den metoden inte är förenad med alla de komplikationer som kan uppstå i samband med en kvarkateter. Målsättningen är att vid varje kateterisering, som bör ske fyra till fem gånger per dag, tömma blåsan helt. Vid varje tillfälle bör den tappade volymen inte överstiga 400 ml. Komplikationerna är få och mycket sällan av allvarlig natur. I randomiserade studier som jämfört RIK med permanent kvarkateter har RIK uppvisat principiella fördelar. Kvarkateter är belastad med en rad komplikationer som inte är medicinskt eller etiskt försvarbara. En annan sak är att RIK kan vara omöjlig om patienten inte själv kan utföra tappningarna eller inte med-

verkar (avvärjer) vid tappningar utförd av sjukvårdspersonal inom hemvård eller på äldreboenden.

1.13 Diskussion om utfallsmått

Risken för att BPO leder till död eller nedsatt allmän livskvalitet är mycket liten, varför dessa mått inte kan användas för att utvärdera behandlingsmetoder. Uretraresistans har primär patofysiologisk betydelse, men kan bara bestämmas med en invasiv och resurskrävande undersökning och används därför bara i forskningssammanhang. De andra fysiologiska måtten är inte heller lämpliga som primärt effektmått, dels därför att patienterna ofta inte noterar förändringar och dels därför att de till skillnad från t ex blodtryck inte är en betydelsefull riskfaktor för senare sjukdom. Hälsorelaterad livskvalitet är påverkad vid måttlig till svår sjukdomsgrad men inkluderas alltför sällan i studier för att vara bra som primärt effektmått.

Symtom är ett patientorienterat utfallsmått som numera så gott som alltid utvärderas med symtomformuläret IPSS. Symtomförändring mätt med IPSS eller annan jämförbar skala har därför utsetts till det primära effektmåttet i den här systematiska granskningen. IPSS är relativt starkt korrelerad till besvär men om det hade funnits en skala som direkt mätte besvär skulle det ha varit bättre att använda denna. IPSS har också nackdelen att aspekten inkontinens saknas, ett symtom som har stor betydelse för patienterna: förbättring av inkontinens finns inte med som effektmått i granskningen. Höga IPSS-poäng utgör indikation för behandling och är ett inklusionskriterium i studierna.

När man utvärderar behandlingseffekten får man med ”regression towards the mean” som en positiv behandlingseffekt. Den effekten bör vara lika stor i båda studiegrupperna och påverkar därför inte jämförelsen, men den gör att placeboeffekten blir större och att behandlingseffekterna kan överskattas något i studierna om kirurgi.

Förutom patienternas subjektiva upplevelse av förbättring är det också viktigt att utvärdera hur miktionsförmågan förändras. Näst efter tryckflödesmätning är flödesmätning den bästa metoden för detta. Eftersom

det har blivit tradition att presentera det maximala flödet i studier är denna parameter, $Q_{\max}$, ett sekundärt effektmått i granskningen. Även $Q_{\max}$ är ett inklusionskriterium i de flesta studierna varför man även här får med ”regression towards the mean” som en behandlingseffekt.

Besvärfrågan som är kopplad till IPSS avspeglar sjukdomsspecifik livskvalitet. Resultatet från denna fråga finns med i nästan alla studier från senare år. Frågan är enkel och ger bara en grov skattning av den sjukdomsspecifika livskvaliteten. Den kan därför inte användas som primär utvärderingsvariabel, men den tas med här som ett sekundärt effektmått. I en del studier har den sjukdomsspecifika livskvaliteten istället utvärderats med BPH Impact Index (BII). Detta instrument ger ett något mer utarbetat mått på den sjukdomsspecifika livskvaliteten och tas med som ett alternativ till besvärfrågan i IPSS.

Biverkningar och komplikationer samt hur ofta behandlingen måste göras om efter lång tid är också sekundära effektmått i granskningen. Livskvalitet och kostnader tas inte med vid granskningen av behandlingseffekter men beskrivs i separata kapitel.

Resonemanget ovan gäller patienter som kan urinera. För dem som inte kan tömma blåsan och som har fått en kateter gäller att andelen kateterfria patienter efter behandling är det primära effektmåttet. Både IPSS och de sekundära effektmåtten för patienter utan kateter blir i det här fallet sekundära effektmått.

Sammanfattningsvis har alltså de utfallsmått som tillämpats vid urval av studier i denna rapport varit:

- Primärt utfallsmått för att utvärdera behandlingseffekter är IPSS eller jämförbar symtomskala.
- Sekundära effektmått är maximalt flöde, besvärfrågan i IPSS eller alternativt till denna BPH Impact Index, biverkningar eller komplikationer och frekvensen av ombehandlingar efter lång tid.
- För patienter med kateter är andelen kateterfria patienter efter behandling primärt effektmått. Variablerna som nämns i punkterna ovan är sekundära effektmått.

1.14 Riktlinjer i Sverige och andra länder

Flera nationella och internationella organisationer har utarbetat riktlinjer för utredning och behandling. I Sverige tog Socialstyrelsen för ett antal år sedan initiativet att bygga upp en bank av State of the Art-dokument. Dessa har senare övertagits av yrkesföreningarna. Inom LUTS finns State of the Art – Störning av de nedre urinvägarnas funktioner (2002), Svensk Urologisk Förenings webbplats, som nu är under omarbetning. Även andra nationella organisationer har utarbetat riktlinjer och granskat speciella aspekter på behandling:

Guideline for the primary care management of male lower urinary tract symptoms. Speakman MJ, Kirby RS, Joyce A, Abrams P, Pocock R; British Association of Urological Surgeons. BJU Int. 2004 May;93(7):985-90.

Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia in primary care. Tanguay S, Awde M, Brock G, Casey R, Kozak J, Lee J, Nickel JC, Saad F. Can Urol Assoc J. 2009 Jun;3 (3 Suppl 2):S92-S100.

PCPT, MTOPS and the use of 5ARIs: a Canadian consensus regarding implications for clinical practice. Klotz L, Saad F; and PCPT-MTOPS Consensus Panel. Can Urol Assoc J. 2007 Mar;1(1):17-21.

EAU (European Association of Urology) har sedan många år tillbaka ett ambitiöst program för utarbetande av riktlinjer, vilka kontinuerligt revideras. *EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines).* Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. Eur Urol. 2004 Nov;46(5):547-54.

AUA (American Urological Association) har ett motsvarande, kontinuerligt program. *AUA guideline on management of benign prostatic hyperplasia (2003). Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations.* AUA Practice Guidelines Committee. J Urol. 2003 Aug;170(2 Pt 1):530-47.

I Sverige finns utarbetat riktlinjer för utredning och behandling t ex i
Stockholms läns landsting: *[http://www.viss.nu/CONTENT/NJURAR_](http://www.viss.nu/CONTENT/NJURAR_URO-GENITAL/Prostata/LUTS-BHP/Vardprogram.htm)*
[URO-GENITAL/Prostata/LUTS-BHP/Vardprogram.htm](http://www.viss.nu/CONTENT/NJURAR_URO-GENITAL/Prostata/LUTS-BHP/Vardprogram.htm)

Referenser

1. Stranne J, Damber JE, Fall M, Hammarsten J, Knutson T, Peeker R. One-third of the Swedish male population over 50 years of age suffers from lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:199-205.
2. Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate Suppl* 1989;2:69-77.
3. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994;308:929-30.
4. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005;174:1887-91.
5. Abrams P, Chapple C, Khoury S, Roehrborn C, de la Rosette J. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009;181:1779-87.
6. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS, et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *BJU Int* 2009;104:352-60.
7. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.
8. Faydaci G, Bilal E, Necmettin P, Fatih T, Asuman O, Ugur K. Baldness, benign prostate hyperplasia, prostate cancer and androgen levels. *Aging Male* 2008;11:189-92.
9. Oh BR, Kim SJ, Moon JD, Kim HN, Kwon DD, Won YH, et al. Association of benign prostatic hyperplasia with male pattern baldness. *Urology* 1998;51:744-8.
10. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001;39:151-8.
11. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, Koyuncu H, Gokkaya S, Memis A. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2007;51:199-203.
12. Hammarsten J, Damber JE, Karlsson M, Knutson T, Ljunggren O, Ohlsson C, et al. Insulin and free oestradiol are independent risk factors for benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:160-5.
13. Steers WD, De Groat WC. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat. *J Urol* 1988;140:864-71.
14. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991;338:469-71.
15. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms

- suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol* 2002;42:323-8.
16. Witjes WP, de la Rosette JJ, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Kay HE, et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: international differences in lower urinary tract symptoms and related bother *J Urol* 1997;157:1295-300.
 17. Simpson RJ, Fisher W, Lee AJ, Russell EB, Garraway M. Benign prostatic hyperplasia in an unselected community-based population: a survey of urinary symptoms, bothersomeness and prostatic enlargement. *Br J Urol* 1996;77:186-91.
 18. Hansen MV, Zdanowski A, Spangberg A. Prostatism symptoms in a randomly selected population: introduction of a patient administered population based symptom evaluation score. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28:371-8.
 19. Engstrom G, Walker-Engstrom ML, Loof L, Leppert J. Prevalence of three lower urinary tract symptoms in men-a population-based study. *Fam Pract* 2003;20:7-10.
 20. Andersson SO, Rashidkhani B, Karlberg L, Wolk A, Johansson JE. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men aged 45-79 years: a population-based study of 40 000 Swedish men. *BJU Int* 2004;94:327-31.
 21. Knutson T, Edlund C, Fall M, Dahlstrand C. BPH with coexisting overactive bladder dysfunction--an everyday urological dilemma. *Neurourol Urodyn* 2001;20:237-47.
 22. Sarma AV, Jacobson DJ, McGree ME, Roberts RO, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population based study of incidence and treatment of benign prostatic hyperplasia among residents of Olmsted County, Minnesota: 1987 to 1997. *J Urol* 2005;173:2048-53.
 23. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersmann C, Thuroff JW. Definition of overactive bladder and epidemiology of urinary incontinence. *Urology* 1997;50:4-14; discussion 15-7.
 24. Jeffcoate TN, Francis WJ. Urgency incontinence in the female. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:604-18.
 25. Geirsson G, Fall M, Lindstrom S. Subtypes of overactive bladder in old age. *Age Ageing* 1993;22:125-31.
 26. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148:1549-57.
 27. Jacobsen SJ, Girman CJ, Guess HA, Panser LA, Chute CG, Oesterling JE, et al. Natural history of prostatism: factors associated with discordance between frequency and bother of urinary symptoms. *Urology* 1993;42:663-71.
 28. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA, et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997;158:481-7.
 29. Ball AJ, Feneley RC, Abrams PH. The natural history of untreated «prostatism». *Br J Urol* 1981;53:613-6.
 30. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T, et al. Se-

rum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999;54:662-9.

31. Wilson JR, Urwin GH, Stower MJ. The changing practice of transurethral prostatectomy: a comparison of cases performed in 1990 and 2000. *Ann R Coll Surg Engl* 2004;86:428-31

32. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-22.

33. Platt R. Adverse consequences of asymptomatic urinary tract infections in adults. *Am J Med* 1987;82:47-52.

34. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 1982;307:637-42.

35. Kohler-Ockmore J, Feneley RC. Long-term catheterization of the bladder: prevalence and morbidity. *Br J Urol* 1996;77:347-51.

36. Nordqvist P, Ekelund P, Edouard L, Svensson ML, Brandberg A, Seeberg S. Catheter-free geriatric care. Routines and consequences for clinical infection, care and economy. *J Hosp Infect* 1984;5:298-304.

37. Karlsson L, Lindroth K, Elowson S, Persson A, Eriksson M, Midtvedt AC, et al. [Hygiene risk factors and antibiotics use. A point-prevalence study in long-term municipality care in the county of western Gotaland]. *Läkartidningen* 2006;103:3080-3.

38. Hedelin H, Jonsson K. [Catheters often left inserted for a long time. Point prevalence study in Skaraborg]. *Läkartidningen* 2009;106:584-5.

39. Tammelin A. [Urinary catheters and antibiotic treatment. Guidelines adherence could be better]. *Läkartidningen* 2005;102:378-81.

40. Nazarko L. Managing bladder dysfunction using intermittent self-catheterization. *Br J Nurs* 2009;18:110-5.

41. Niel-Weise BS, van den Broek PJ. Urinary catheter policies for long-term bladder drainage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004201.

2. Metodbeskrivning

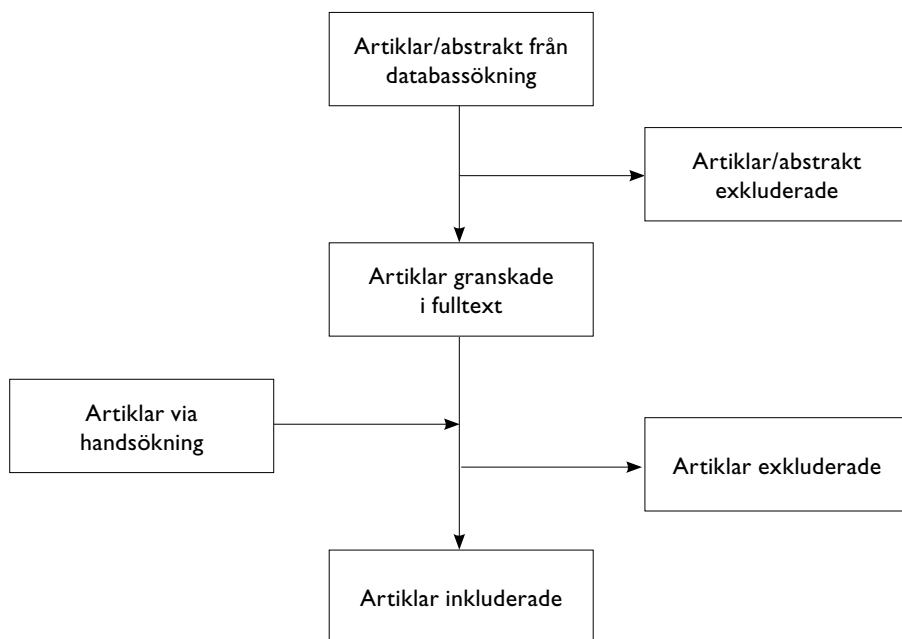
2.1 Litteratursökning

För att besvara de olika frågeställningarna söktes litteratur i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase för tiden från januari 1975 och fram t o m 2008. Specificerade frågeställningar redovisas i respektive delkapitel. Ett fåtal studier som publicerats senare har inkluderats då de var kända före slutdatum för sökningen och där så har skett framgår det i respektive delkapitel. Detaljerade sökstrategier redovisas i Bilaga 2. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten.

En uppdaterad litteratursökning gjordes enligt tidigare definierade sökstrategier för tiden från november 2008 och fram t o m december 2010. Syftet med uppdateringen var att upptäcka om studier tillkommit som skulle kunna påverka rapportens slutsatser. Resultatet av den uppdaterade litteratursökningen redovisas som tillägg i de fall projektgruppen har bedömt att väsentlig information har tillkommit.

2.2 Urval av studier

Samtliga titel- och abstraktlistor som genererades vid databassökningen och referenser som tillkom via handsökning granskades av två personer. I urvalet för litteraturgranskningen inkluderades enbart primärstudier och urvalet begränsades till att gälla studier på skandinaviska språk eller engelska. Eventuella specifika exklusions- och inklusionskriterier redovisas i respektive delkapitel. De artiklar som minst en av granskarna bedömde uppfylla inklusionskriterierna rekviderades i fulltext. De studier som vid genomläsning i fulltext inte visade sig besvara projektets frågeställningar sorterades ut.



Figur 2.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

2.3 Dataextraktion och kvalitetsbedömning av ingående studier

Som stöd för bedömningen användes granskningsmallar och studierna graderades med måtten hög, medelhög eller låg studiekvalitet. För randomiserade kontrollerade studier har bedömningen av studiekvalitet gjorts bl a med hänsyn till studiestorlek, randomisering, blindning, bortfall och effektmått. För observationsstudier har bedömningen gjorts bl a med hänsyn till studiestorlek, uppföljningstid, bortfall och effektmått. Data från studierna infördes i tabeller tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier finns i Bilaga 1. I dessa tabeller finns följande uppgifter: författare, år för publikationen, land där studien utförts, studietyp, inklusions- och exklusionskriterier, beskrivning av de ingående patienterna, interventions- och kontrollmetoder, uppföljningsti-

der, resultat avseende effekter och biverkningar/komplikationer, statistisk signifikans, ett sammanfattande omdöme för studiekvalitet och relevans samt eventuella kommentarer. I varje delkapitel finns en tabell som ger en översikt av studierna.

2.4 Sammanvägd bedömning och evidensgradering

Evidensstyrka är en bedömning av hur starkt det *sammanlagda* vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga. I de sammanvägda bedömningarna ingår enbart studier som uppnått minst medelhög studiekvalitet. Evidensgradering har gjorts enbart för resultat som rör behandlingsmetoder.

För att evidensgradera resultaten tillämpas ett internationellt evidensgraderingssystem kallat GRADE [1]. GRADE-systemet används för syn-tesen av det samlade studiematerialet och det vetenskapliga underlaget bedöms per effektmått. För varje effektmått utgår man i GRADE-systemet från studiernas design uppdelat på antingen randomiserade kontrollerade studier (RCT) eller observationsstudier. RCT får ⊕⊕⊕⊕ och observationsstudier får ⊕⊕○○ som utgångsvärde. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer. Avdrag kan göras med 1 eller 2 poäng för någon eller flera av de fem faktorerna studiekvalitet/risk för bias, samstämmighet, överförbarhet, precision och publikationsbias, medan pluspoäng kan ges exempelvis för stora effekter eller påvisande av dos–responssamband. Där minus- eller pluspoäng ges motiveras detta direkt i tabellen.

Om dataunderlaget för ett resultat har varit begränsat har avdrag i allmänhet gjorts med 1 eller 2 poäng för bristande precision. Detta har gjorts utifrån en samlad bedömning av patientgruppens storlek, bredden på konfidensintervallet för effektestimatet och händelsefrekvensen. Avdrag har gjorts med 1 poäng för studiekvalitet/risk för bias då det utvärderade effektmåttet varit sekundärt i studierna, t ex vid utvärdering av biverkningar eller komplikationer.

Faktaruta 2.1 Studiekvalitet och evidensstyrka vid bedömning av behandling.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande eller förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos–respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○)

Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○)

När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsäggande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Vid utvärdering av kirurgisk behandling förekommer ofta svårigheter med bl a blindning och tekniskt utförande. Därmed finns en risk att resultatet påverkats av förväntanseffekter och faktorer som operatörens skicklighet, anestesi-kvalitet och perioperativ vårdstandard. Pga denna större risk för bias har avdrag i allmänhet gjorts med 1 poäng för bristande studiekvalitet när det gäller kirurgiska metoder.

2.5 Metaanalyser och statistisk beräkning

För beräkning av effektstorlek och effektskillnad har skillnad i medelvärde ("mean difference"), "inverse variance", "fixed-effect" använts i metaanalyserna av symtom (IPSS-poäng), maximalt urinflöde ($Q_{\max}$) och besvärsggrad. "Fixed-effect"-metoden förutsätter att de ingående studierna är jämförbara avseende effektskattningarna och att variabiliteten är betingad enbart av slumpen. I något fall har effekten av interventionen utvärderats med olika skalor, varför istället standardiserad skillnad i medelvärde ("standardized mean difference", SMD) har använts. Standardiserad skillnad i medelvärde uttrycker effektstorleken relativt till variabiliteten i varje studie. I några få fall har resultat från studierna enbart presenterats i ett diagram och då har numeriska värden uppskattats med hjälp av en linjal. När uppgift om spridningsmått har saknats har standardavvikelsen skattats. När så har gjorts redovisas detta i anslutning till metaanalyserna med uppgift om var och hur standardavvikelsen har skattats. För beräkning av skillnader i frekvens av ovanliga händelser, såsom biverkningar och komplikationer, har tvåsidigt Fishers exakta test använts. Statistisk beräkning har gjorts endast om den totala förekomsten av händelser var minst tio.

Referens

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.

3. Samhällets kostnader för BPH och nuvarande behandlingspraxis

I detta kapitel redovisas de samhällsekonomiska kostnaderna för godartad prostataförstoring (benign prostatahyperplasi, BPH) och en översikt ges av nuvarande behandlingspraxis i Sverige.

3.1 Samhällets kostnader för BPH

Metoder för beräkning av sjukdomars samhällskostnader

Kostnader för sjukdom kan delas in i direkta och indirekta. Direkta kostnader utgörs av kostnader för diagnos, behandling i öppen och slutenvård samt rehabilitering av en viss sjukdom. Alla kostnader tas med oavsett vem som svarar för behandlingen: landstingen, kommunerna, privata vårdgivare eller patienten själv. Även patientens utgifter för resor till och från vårdgivare räknas hit. Indirekta kostnader uppstår som en konsekvens av sjukdom och behandling. Den indirekta kostnaden utgörs av produktionsförluster till följd av sjukfrånvaro, förtidspension eller dödsfall samt förlorad fritid. Den vanligaste metoden innebär att man värderar den tid som förlorats pga sjukdom före pensionsåldern baserat på den genomsnittliga lönekostnaden för arbetsgivaren.

Sjukdomars samhällskostnader kan beräknas enligt prevalens- eller incidensmetoden. Den vanligaste är *prevalensmetoden*, som innebär att de ekonomiska konsekvenserna beräknas under en bestämd tid, vanligen ett kalenderår, för alla personer som under detta år redan har en viss sjukdom eller som under året insjuknar i sjukdomen. Även kostnader för komplikationer till sjukdomen inkluderas. *Incidensmetoden* däremot, innebär att direkta och indirekta kostnader beräknas för en viss sjukdom och dess komplikationer enbart för dem som insjuknar under ett bestämt år, men ackumuleras för hela den tid som sjukdomen varar. Många sjukdomar är kroniska, vilket medför att kostnader enligt incidensmetoden måste beräknas till livets slut, men det är ofta svårt att genomföra.

Syftet med beräkningarna är att visa de totala ekonomiska konsekvenserna för samhället samt fördelningen mellan direkta och indirekta kostnader. Beräkningarna i det följande är gjorda enligt prevalensmetoden.

Metod och material

För att kvantifiera volymen vårddagar respektive läkarbesök för slutenvård och öppen vård vid sjukhus för BPH utnyttjades ett särskilt material från patientstatistiken, Epidemiologiskt centrum, Socialstyrelsen. Samtliga vårdtillfällen i samband med invasiva ingrepp mot prostata som huvuddiagnos analyserades med uppgifter från 2008. För att kvantifiera volymerna av läkarbesök i primärvården utnyttjades statistik från olika sjukvårdsregioner för år 2006.

Kostnad per vårddag vid urologkliniker samt läkarbesök vid urologmottagning baserades på en sammanställning från Sveriges Kommuner och Landsting av produktivitet och kostnader på sjukhuskliniker för år 2007 [1].

Data om läkemedelsförskrivning och läkemedelskostnader för behandling av BPH har hämtats från särskilda bearbetningar av läkemedelsregistret. Dessa har utförts av enheten för läkemedel vid Epidemiologiskt centrum på Socialstyrelsen och avser åren 2006–2009.

Sjukfrånvaron vid BPH uppskattades med ledning av antalet vårdtillfällen för patienter yngre än 65 år och projektgruppens uppskattning av den genomsnittliga sjukskrivningstiden. Vid beräkning av de indirekta kostnaderna utnyttjades särskilda bearbetningar av löner 2006 och sociala kostnader som framställts av Enheten för nationalräkenskaper, Statistiska centralbyrån (SCB).

För jämförelser över tid av kostnader utnyttjades prisindex för löne- och prisförändringar för landstingen samt läkemedelsprisindex och konsumentprisindex [2,3]. De olika delmaterialen sammanställdes och senast tillgängliga uppgifter utnyttjades vanligtvis. Alla kostnader är omräknade till 2009 års prisnivå.

Resultat

Direkta kostnader

Sluten vård

Av den bearbetning som gjorts vid Epidemiologiskt centrum framgår att antalet vårdtillfällen för prostataförstoring var cirka 4 300 och antalet vårddagar cirka 12 200 år 2008. Vårddagarna fördelades enligt följande: regionsjukhusen 1 560, länssjukhusen 5 900 och länsdelssjukhusen 4 700. Uppgifter från Sveriges Kommuner och Landsting (SKL) visar att den genomsnittliga kostnaden per urologisk vårddag, i 2009 års prisnivå, är cirka 11 400 kronor vid regionsjukhusen, 8 700 kronor vid länssjukhusen och 8 200 vid länsdelssjukhusen. Cirka 10 procent av vårddagarna avsåg inläggning utan operation. Vårddagskostnaden för dessa beräknades till 5 300 kronor. Detta innebär att den totala vårdkostnaden för patienter med BPH blir cirka 104 miljoner kronor.

Öppen vård

Socialstyrelsens patientstatistik från Epidemiologiskt centrum visar att cirka 23 000 läkarbesök vid sjukhusens urologmottagningar och cirka 270 dagkirurgiska besök gjordes år 2008. Den vägda kostnaden per besök är, enligt SKL, cirka 2 400 kronor och ett dagkirurgiskt besök uppgick enligt Region Skånes prislista till cirka 15 000 kronor. Den sammanlagda kostnaden för dessa besök blir således cirka 60 miljoner kronor i 2009 års prisnivå.

Antalet läkarbesök i primärvården pga BPH måste baseras på uppgifter från vissa regioner i Sverige, eftersom någon nationell diagnosstatistik inte finns tillgänglig. Det sammanlagda antalet läkarbesök per år i Västra Götaland, Stockholms läns landsting och Östergötland var cirka 6 200. Uppgifterna avser åren 2006–2007. I dessa tre regioner bor sammanlagt cirka 3,9 miljoner invånare och motsvarande antal läkarbesök uppräknat till riksnivå kan beräknas till cirka 15 000. Motsvarande uppräkning enligt Tierpsundersökningen visar på 21 000 läkarbesök. Här har antagits att antalet läkarbesök i primärvården uppgår till 20 000. Uppgiften är osäker eftersom det är äldre patienter med många samtidiga sjukdomar som kan behandlas vid samma läkarbesök. Kostnaden per läkarbesök beräknas uppgå till 1 500 kronor. De totala kostnaderna

för läkarbesök pga BPH inom primärvården kan därmed beräknas till cirka 30 miljoner kronor.

Läkemedel

Socialstyrelsen har efter bearbetning av uppgifter från Läkemedelsregistret vid Epidemiologiskt centrum beräknat läkemedelskostnaden, för patienter behandlade för BPH, till cirka 122 miljoner kronor för år 2009. Av Tabell 3.1.1 framgår att kostnaden för läkemedelsbehandling har minskat betydligt det senaste året. Detta beror på att patenten på flera av de läkemedel som främst används vid behandling av BPH har utgått de senaste åren och generika finns till betydligt lägre pris. Samtidigt som kostnaderna minskat genom lägre pris har det skett en fortsatt ökning i förskrivning av BPH-läkemedel, från 32,2 miljoner definierade dygnsdoser (DDD) 2006 till 42,0 miljoner DDD 2009. Möjlighet till ytterligare kostnadssänkning finns om enbart de billigaste läkemedlen i vardera läkemedelsgruppen skulle förskrivas. Teoretiskt skulle då kostnaderna för läkemedelsbehandling kunna sänkas med 40–50 miljoner kronor.

Indirekta kostnader

Den metod som här har tillämpats för beräkning av de indirekta kostnaderna innebär att produktionsförluster pga förtidspensioner, sjukbidrag och dödsfall beräknas enligt prevalensansatsen, dvs för alla personer som under ett visst år redan har eller insjuknar i sjukdomen. Här har antagits att inga patienter med BPH har förtidspensionerats eller avlidit före 65 års ålder. De indirekta kostnaderna har därför endast beräknats för sjukfrånvaron.

Sjukfrånvaro

Antalet sjukskrivningsdagar pga BPH har baserats på antalet vårdtillfällen för män under 65 år. Enligt Epidemiologiskt centrums patientstatistik var det 1 100 vårdtillfällen med kirurgiska ingrepp år 2008. Här har SBU:s projektgrupp uppskattat att sjukskrivningstiden i samband med utredning och prostataingrepp är i genomsnitt tre veckor. Antalet sjukskrivningsdagar kan därmed beräknas till cirka 23 000. Den genomsnittliga lönekostnaden per sjukskrivningsdag uppgår till 1 200 kronor år 2009 i åldersgruppen 60–64 år enligt en bearbetning gjord av Statistiska centralbyrån, med utgångspunkt från deras totalberäknade inkomststatistik för förvärvsinkomst 2006. Den

Tabell 3.1.1 Läkemedelskostnader i Mkr och antalet DDD för BPH för åren 2006–2009.

Läkemedel		2006	2007	2008	2009
Alfablockare	Kostnad	137,4	138,3	124,2	59,7
	DDD	19,9	22,0	23,1	24,9
5-alfareduktas-hämmare	Kostnad	115,2	118,9	62,9	62,6
	DDD	12,3	14,0	15,5	17,1
Totalkostnad		252,6	257,1	187,1	122,3
Totalt antal DDD		32,2	36,0	38,6	42,0

Tabell 3.1.2 Samhällsekonomiska kostnader för BPH år 2008 uppräknat till 2009 års prisnivå.

Kostnader i miljoner kronor	
Sluten vård	104
Öppen vård	90
Varav urologmottagning	60
Varav primärvårdsmottagning	30
Läkemedel	190
Summa direkta kostnader	384
Indirekta kostnader, sjukskrivning	28
Total samhällsekonomisk kostnad	412

har sedan uppräknats till 2009 års prisnivå. Detta medför en indirekt kostnad pga sjukfrånvaro av cirka 28 miljoner kronor.

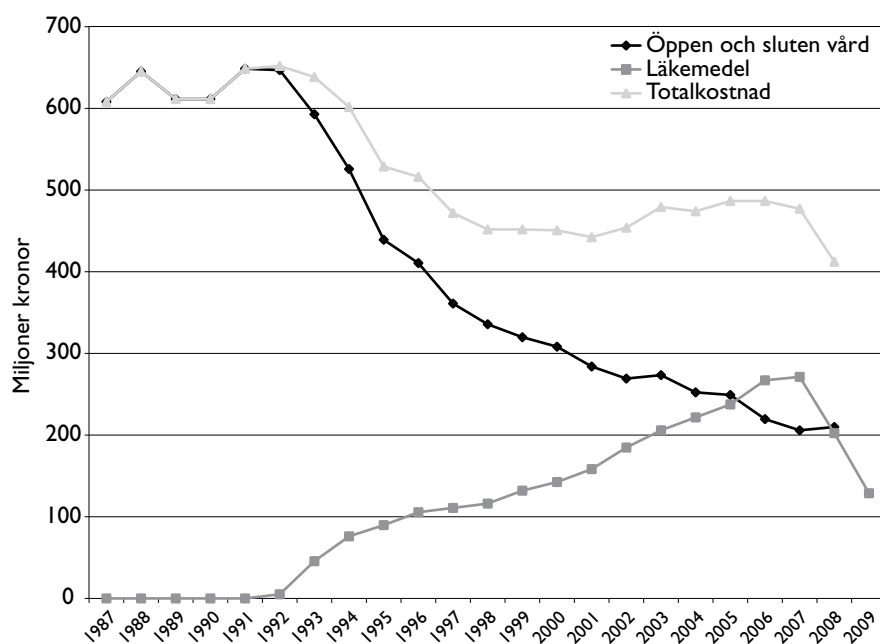
Totala direkta och indirekta kostnader

De totala beräknade samhällsekonomiska kostnaderna för BPH redovisas i Tabell 3.1.2. De sammanlagda direkta och indirekta kostnaderna kan beräknas till cirka 412 miljoner kronor per år i 2009 års prisnivå.

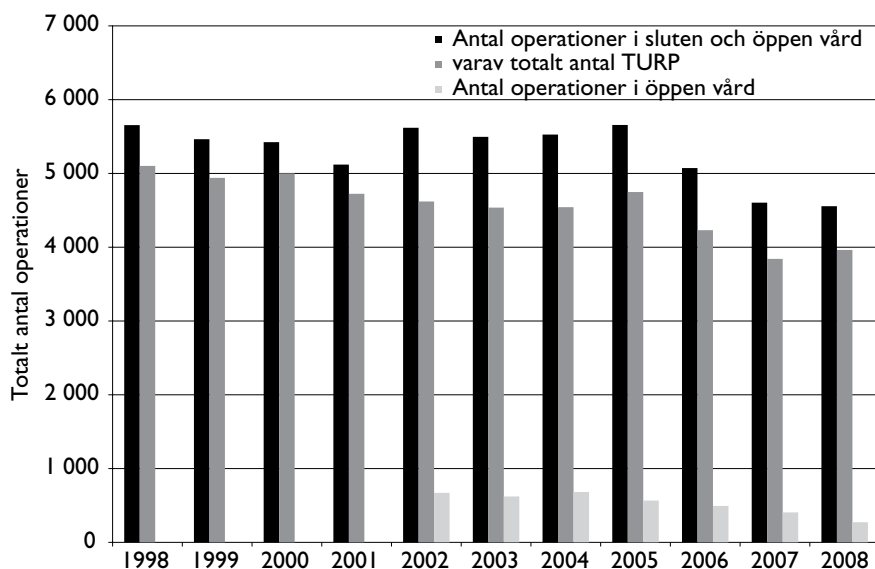
I en studie från 1995 beräknades de direkta kostnaderna för BPH för åren 1987–1994 [4]. De uppskattades då till 305–390 miljoner kronor,

vilket motsvarar 608–632 miljoner kronor i 2009 års prisnivå. Jämfört med senaste årets beräknade 412 miljoner kronor innebär detta att de totala direkta kostnaderna successivt har minskat med cirka 40 procent.

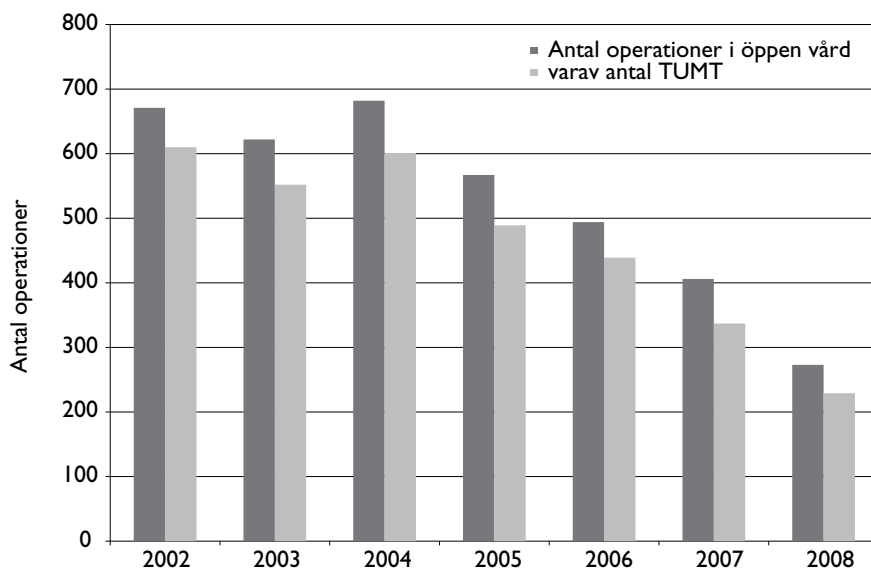
Av Figur 3.1.1 framgår att kostnaderna för den öppna och slutna vården för BPH har minskat sedan 1987. Kostnaderna för läkemedel ökade fram till 2007 då de kraftigt minskade. År 1987 var antalet vård dagar för BPH cirka 110 000 och medelvårdtiden 8,1 dagar medan motsvarande antal 2008 var 12 200 respektive 2,8 dagar. Antalet vårdtillfällen har under denna tid minskat från 13 400 till 4 300. Antalet operationer för BPH, som år 1987 uppgick till cirka 12 000 och 5 657 år 2005, var 4 556 år 2009, varav cirka 270 i den öppna vården. Antal och fördelning av olika typer av operationer framgår av Figurerna 3.1.2 och 3.1.3.



Figur 3.1.1 Kostnader för öppen respektive sluten vård och för läkemedel samt totala direkta kostnader för BPH åren 1987–2008. 2009 års prisnivå. Källa: Socialstyrelsen, Epidemiologiskt centrum's statistik.



Figur 3.1.2 Totalt antal operationer för BPH i öppen och sluten vård, varav antal TURP och totalt antal operationer i öppenvård 1998–2008.



Figur 3.1.3 Totalt antal operationer i den öppna vården för BPH varav antal TUMT 2002–2008.

Cirka 90 procent av operationerna 2008 var transuretral resektion av prostata (TURP) och av samtliga operationer genomfördes cirka 6 procent i den öppna vården. I denna vårdform minskade antalet operationer mellan åren 2002 och 2006 från cirka 670 till 270 och andelen transuretral mikrovågsterapi (TUMT) utgjorde cirka 90 procent av operationerna i den öppna vården.

År 1991 började man behandla godartad prostataförstoring med läkemedel. År 2008 var kostnaden för denna behandling ungefär densamma som för den kirurgiska behandlingen, men antalet patienter som behandlades med läkemedel var cirka 25 gånger fler (42 miljoner DDD motsvarar ungefär 115 000 patienter om alla skulle få regelbunden behandling under ett helt år jämfört med antal opererade, cirka 4 500 män). Totalt sett får i dag drygt tio gånger fler patienter aktiv behandling med läkemedel eller operation jämfört med för 20 år sedan.

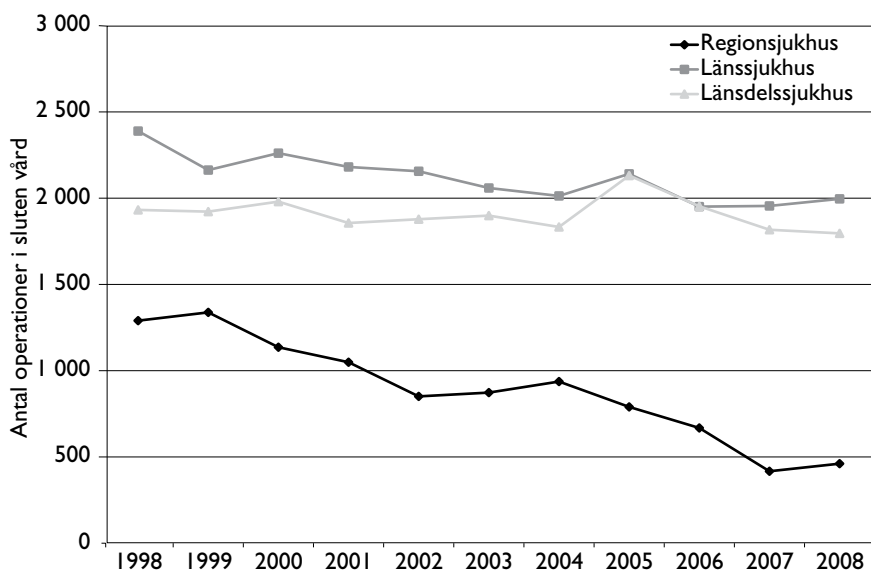
3.2 Praxis för behandling av BPH i Sverige år 2009

Metod

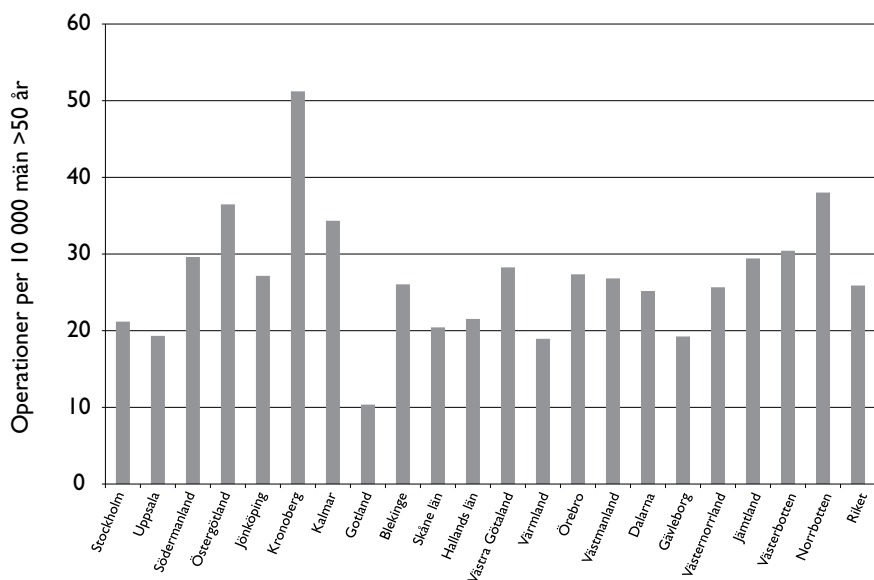
Praxis på landstingsnivå har kartlagts med hjälp av patientstatistik från Epidemiologiskt centrum vid Socialstyrelsen och läkemedelsförskrivning utifrån läkemedelsregistret vid Epidemiologiskt centrum. Praxisundersökningen kompletterades också med en enkät utsänd till urologiska och kirurgiska sjukhusenheter i landet samt till privatverksamma urologer. Svar erhöles från alla sjukhus där urologisk operativ verksamhet kan förväntas ske. Pga begränsat antal svar från privata enheter kontaktades även företag för att få uppgifter om sannolik operativ verksamhet inom privatsjukvården.

Praxis på landstingsnivå

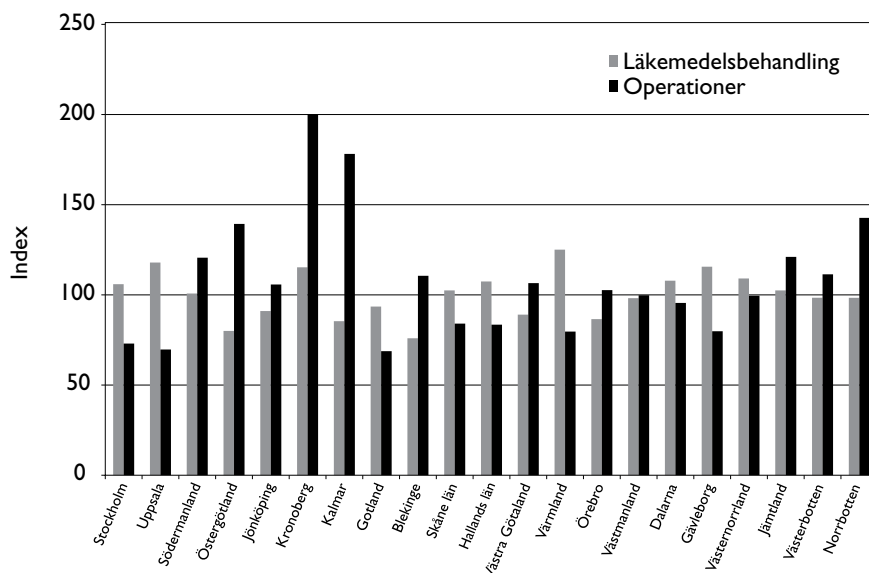
Operation av godartad prostataförstoring sker främst vid mindre och medelstora sjukhus, där antalet operationer under den senaste tioårsperioden minskat något. Vid regionsjukhusen har TURP vid BPH däremot minskat kraftigt och endast en mindre del av denna verksamhet sker i dag vid dessa sjukhus (Figur 3.2.1). Detta har inom flera regioner varit



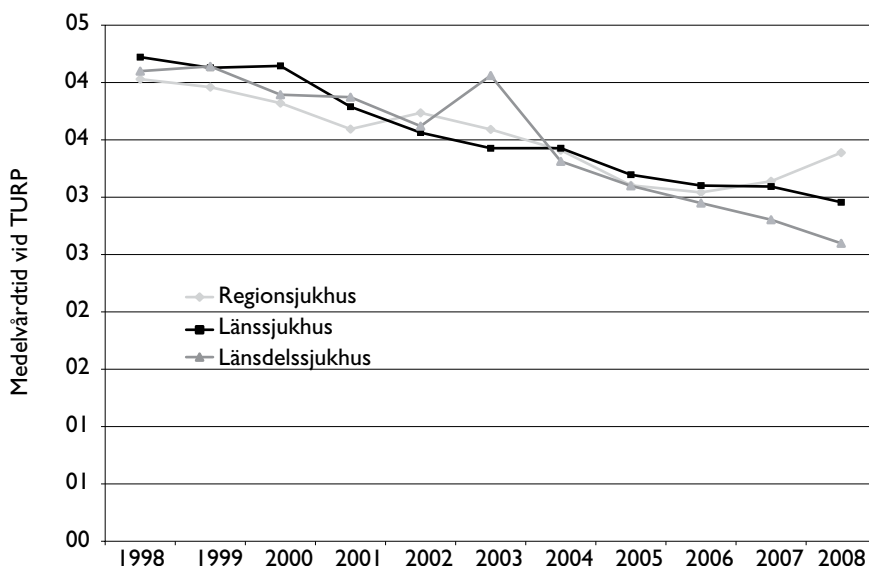
Figur 3.2.1 Antalet operationer i slutenvård för BPH som utförs vid olika sjukhuskategorier åren 1998–2008.



Figur 3.2.2 Antalet operationer i slutenvård per landsting per 10 000 män äldre än 50 år för 2008. Åldersstandardiserat.



Figur 3.2.3 Behandling med läkemedel och all BPH-kirurgi för män äldre än 50 år i respektive landsting. 2009 respektive 2008 års uppgifter Index 100 = riksgenomsnittet. Åldersstandardiserat.



Figur 3.2.4 Medelvårdtid vid TURP-operation vid olika sjukhuskategorier åren 1998–2008.

en medveten process för att ge mer utrymme för bl a avancerad cancerkirurgi vid de största urologenhetererna.

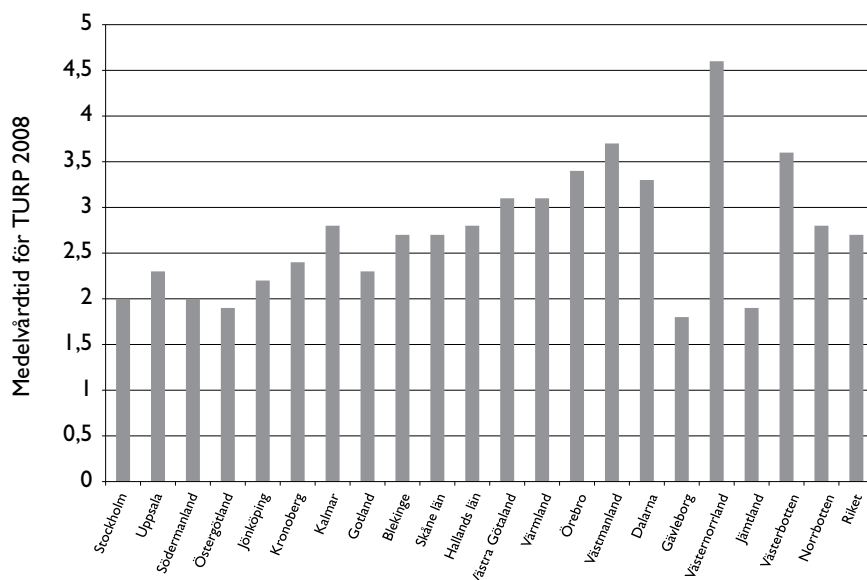
Antalet operationer (TURP, TUMT etc) som görs vid BPH, skiljer sig väsentligt mellan landstingen (Figur 3.2.2), från 10,3 per 10 000 män över 50 år till 52,4 per 10 000 män över 50 år. Högst frekvens av operationer har Kronoberg, följt av Östergötland och Norrbotten. Lägst har Gotland, följt av Uppsala, Värmland och Gävleborg.

Figur 3.2.3 visar att det finns en variation både för läkemedelsbehandling och operationsfrekvens för män äldre än 50 år. Riksgenomsnittet utgör index 100.

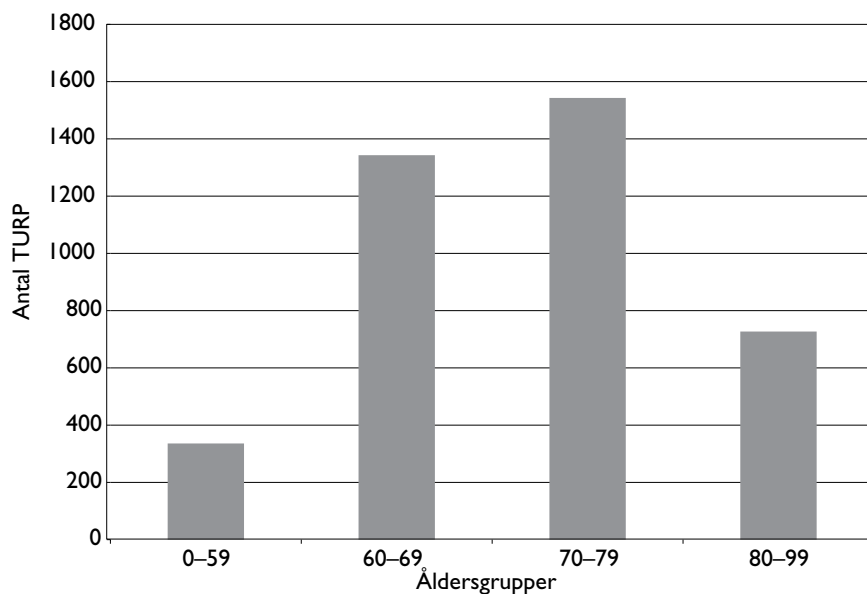
Medelvårdtiden i samband med TURP har kontinuerligt reducerats under senare år från drygt fyra vård dagar 1998 till under tre vård dagar i dag i riket (Figur 3.2.4). Detta innebär en påtaglig minskning av kostnaderna. Smärre skillnader i vårdtid mellan olika kategorier av sjukhus föreligger vilket dock kan bero på skillnader i patientgrupperna mellan olika sjukhuskategorier.

Vid jämförelse mellan olika landsting (Figur 3.2.5) ser man dock klara skillnader i vårdtid vid TURP, från 4,6 till mindre än 2 vård dagar i flera landsting. Andelen öppna operationer är cirka 3 procent (0–5 procent) av slutenvårdsoperationerna för BPH. Medelvårdtiden har här minskat från 9,4 till 7,7 dagar under perioden.

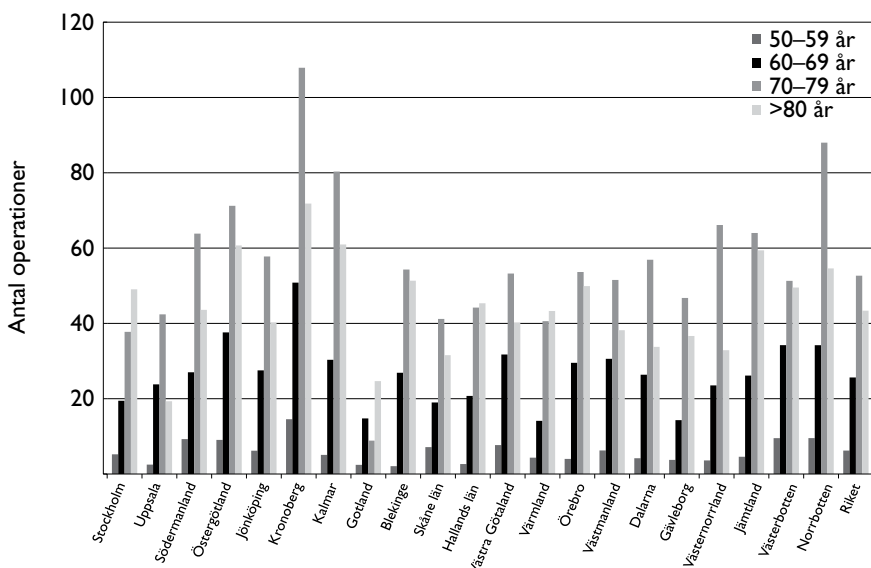
Liksom inom många andra operativa verksamheter är en väsentlig del av de patienter som opereras för BPH i hög ålder (Figur 3.2.6). Vattenkåstningsbesvär hos gamla, i den mån de beror på prostataförstoring, kan inte sällan leda till kronisk kateterbehandling, om inte operation kan göras. Vi fann det därför angeläget att se om större skillnader föreligger mellan landstingen gällande i vilken mån de äldsta männen kommer i fråga för TURP. Figur 3.2.7 visar att antal operationer i olika åldersgrupper skiljer sig i betydande omfattning mellan olika landsting. Skillnaderna bör observeras, men fordrar ytterligare utredning, för att bedöma huruvida för få äldre, relativt sett, får möjlighet till operation inom vissa landsting.



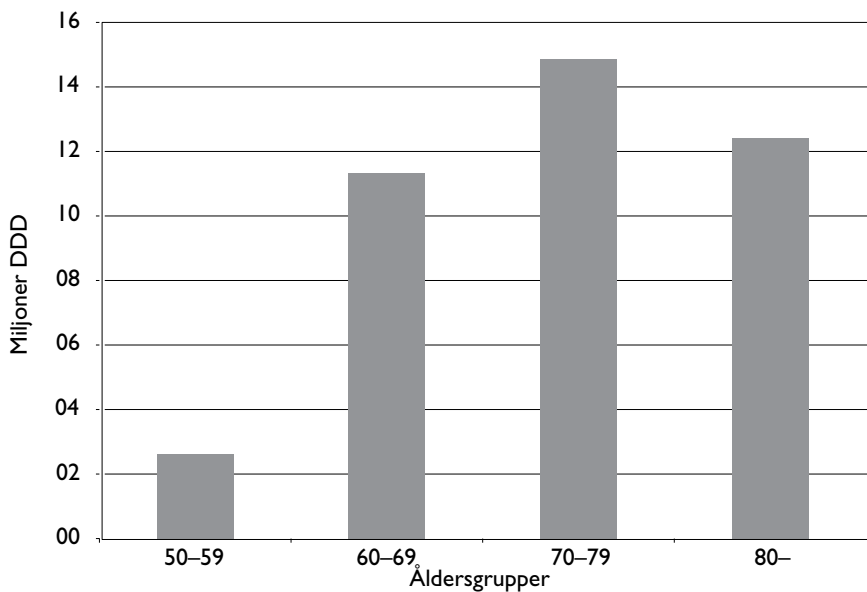
Figur 3.2.5 Medelvårdtid år 2008 vid TURP-operation vid olika landsting.



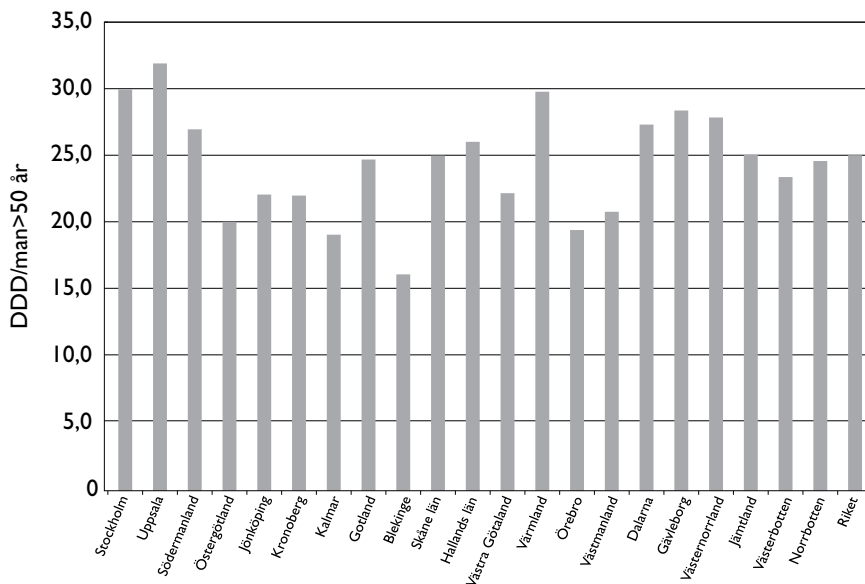
Figur 3.2.6 Totala antalet TURP-operationer i olika åldersgrupper i Sverige år 2008.



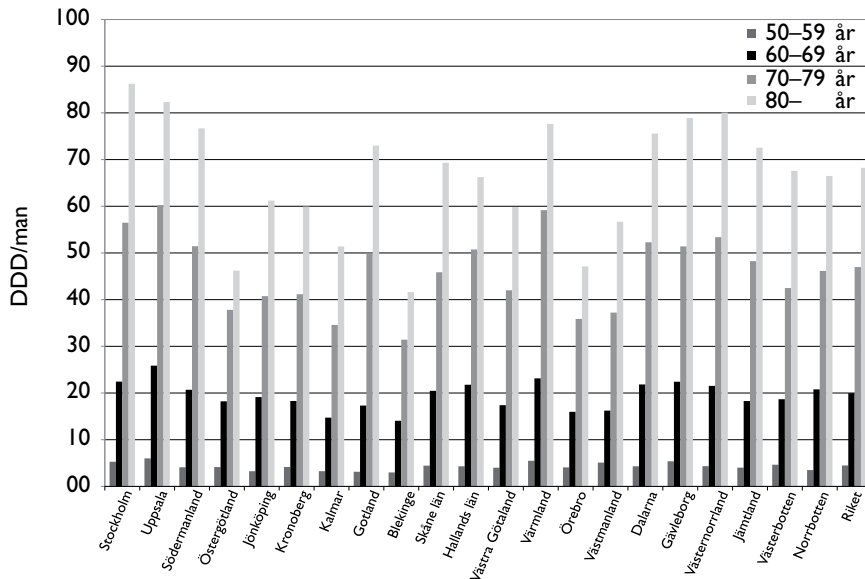
Figur 3.2.7 Operationsfrekvens per 10 000 män i respektive åldersgrupp i olika landsting.



Figur 3.2.8 Totala antalet DDD i olika åldersgrupper i Sverige år 2009.



Figur 3.2.9 Läkemedelsförskrivning pga BPH år 2008. Antal definierade dygnsdoser(DDD) per man äldre än 50 år i respektive landsting. Åldersstandardiserat.



Figur 3.2.10 Förskrivning av läkemedel (antal DDD per man) för män i olika åldersgrupper och landsting.

Av Figur 3.2.8 framgår att den volymmässigt största förskrivningen av läkemedel sker i åldersgruppen 70–79 år och uppgår till cirka 14,5 miljoner DDD. Förskrivningen i gruppen över 80 år är något lägre. Läkemedelsförskrivningen varierar mellan 18 och 31 DDD per man över 50 år i de skilda landstingen (Figur 3.2.9).

Figur 3.2.10 visar läkemedelsförskrivningen som DDD per man i olika åldersgrupper i respektive landsting. Relativt sett är förskrivningen högst i åldersgruppen män över 80 år (41–86 DDD). En stor variation finns mellan landstingen i förskrivning till äldsta åldersgruppen för läkemedel, liksom för operationer.

Praxis på lokal nivå

Hösten 2009 skickades en enkät ut till samtliga kliniker och privata enheter som använder kirurgisk behandling för godartad prostataförstoring (se sid 117). Syftet var att undersöka vilka metoder som används som alternativ till TURP och hur man bedömer den framtida användningen av dessa metoder. Andelen svar från den offentliga vården var mycket hög, medan svarsandelen från privata vårdgivare är svårare att bedöma. Begreppet enhet kan ha helt olika definitioner inom de olika landstingen, vilket gör att det är svårt att ange en exakt siffra. Vår bedömning är dock att enkäten har gett en rättvisande bild av tillämpade operationsmetoder i slutet av 2009.

Vid flertalet av de enheter, där operativ urologisk verksamhet bedrivs, används fortfarande monopolär TURP som rutinmetod. Bipolär TURP har dock ökat kraftigt under de senaste åren och 23 urologenheter i landet hade infört denna teknik eller planerade starta verksamhet inom den närmaste tiden. Tekniken används framför allt inom de större urologiska specialistenheter.

Elektrovaporisering (TUVP) med bipolär eller monopolär teknik användes för ett mindre antal patienter vid fem enheter. De som använde bipolär elektrovaporisering bedömde att metoden sannolikt skulle öka.

Mikrovågsbehandling (TUMT) förefaller idag enbart ges med utrustning för hög effekt, men varierande effektnivå utnyttjas beroende på körtelstorlek, genomblödning etc. Endast två sjukhuskliniker uppgav att de använde TUMT för många patienter (fler än 50 de senaste 12 månaderna). Tre privata urologenheter i landet har också en större volym av TUMT-behandlingar. Inom Kalmar läns upptagningsområde är TUMT första handsmetod före TURP och bedrivs såväl vid länssjukhuset som vid en större privatenhet. Vid totalt 18 sjukhus, där urologi bedrivs, uppgav man att TUMT används, men således vid ett flertal sjukhus endast för ett fåtal patienter t ex vid förhöjd operativ risk. Cirka en tredjedel av de som svarat bedömde att metoden kommer att öka, medan övriga ansåg att volymen TUMT blir oförändrad eller kommer att minska.

Av övriga invasiva metoder användes KTP (grön laser) vid ett sjukhus (Västerås, 40–50 patienter de senaste 12 månaderna), HoLEP (öppen prostatektomi) vid ett sjukhus, (Linköping, 31 patienter) samt TUNA (nålablation med radiofrekvensenergi) vid en urologienhet (Uddevalla, cirka 20 patienter). Annan laserteknik planerade man införa vid ett sjukhus. Endast vid en enhet uppgav man att den nya tekniken infördes som del i en vetenskaplig studie.

3.3 Diskussion

Behandling med läkemedel

Kostnaderna för läkemedel har sjunkit kraftigt under senare år pga patentutgångar inom båda grupperna av läkemedel för BPH. Samtidigt fortsätter en relativt kraftig ökning av förskrivningsvolym (Tabell 3.1.1). Alfablockerande läkemedel står för 60 procent av förskrivningen och 5-alfareduktashämmare för 40 procent. Eventuella fördelar med kombinationsbehandling, med ett läkemedel ur vardera gruppen, har diskuterats under senare år. Enligt vår analys av förskrivningen verkar sådan behandling ges till mindre än 10 procent av dem som får läkemedel.

Genom att följa individuella patienters läkemedelsuttag i Socialstyrelsens läkemedelsregister har tendenser i patienters utnyttjande av regelbunden medicinering vid BPH studerats. Av de som förskrivits alfablockerande

läkemedel fann vi att knappt hälften (48 procent) slutat behandling redan inom ett år och efter tre år stod endast knappt en tredjedel kvar på alfablockerare (28 procent). Även behandling med 5-alfareduktashämmare (5-ARI) avbröts ofta efter kortare tid. En knapp tredjedel (29 procent) hade slutat behandling inom ett år och efter tre år fortsatte endast 58 procent med regelbunden medicinering. Att så många på eget bevåg eller efter kontakt med sjukvården avbryter medicineringen kan överensstämma med den relativt begränsade symtomeffekt läkemedel för BPH har. Upplevda biverkningar kan också påverka. En del patienter avbryter dock sannolikt även pga upplevd förbättring eftersom besvären kan fluktuera. Att avbrotten var färre med 5-ARI, trots dessas ringa effekt på symptom (se Kapitel 5 om läkemedelsbehandling), kan sannolikt förklaras av att patienten uppmanats att fortsätta behandling för att få minskad risk för progress och framtida komplikationer.

Ur kostnadssynpunkt kan det vara positivt att så många avbryter behandling om effekten är otillräcklig. Det förefaller dock väsentligt att läkemedelsbehandling vid BPH följs upp, så att de patienter som har mer uttalade besvär och som inte hjälpts av läkemedel kan komma ifråga för TURP eller någon form av minimalinvasiv behandling. Flertalet som avbryter har dock sannolikt lättat till måttliga symptom och önskar avvakta med ytterligare försök till aktiv behandling.

Stora variationer ses mellan landstingen i förskrivning av BPH-läkemedel till de äldsta åldersgrupperna. Även om det är väsentligt att även de äldsta med symptom från de nedre urinvägarna, LUTS, får behandling, så bör denna höga läkemedelsförskrivning utvärderas. LUTS ökar visserligen med ökad ålder, men de har ofta andra orsaker än en förstorad prostata. Även om risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar är relativt låg vid BPH-behandling, så ökar risken hos de äldsta för att t ex blodtrycksfall ska leda till svårare komplikationer, som fraktur pga fallolyckor.

Kirurgisk behandling

Det kraftigt sjunkande antalet operationer för BPH under 1990-talet sammanhänger med införande av läkemedelsbehandling, men sannolikt också med striktare indikationer för kirurgisk behandling vid BPH. Under den

senaste tioårsperioden verkar operationsfrekvensen ha börjat stabilisera sig på en betydligt lägre nivå. Sista åren finns dock en tendens till ytterligare minskning av kirurgisk intervention. Förändringen de senaste åren tycks framför allt sammanhålla med en påtaglig minskning av operationer vid de större urologenheter i landet. Inom vissa regioner tycks detta ha varit en medveten process för att ge utrymme för bl a fler avancerade cancergrepp vid större kliniker. Det är dock angeläget att dessa förskjutningar i BPH-vård analyseras. Det finns en risk att den observerade minskningen vid vissa regionsjukhus också medför en minskad tillgänglighet för patienter inom deras närmaste närområden, orsakad av att BPH-operationer fått stå tillbaka för mer högspecialiserad vård. Det är också viktigt att blivande urologspecialister utbildas och tränas i BPH-kirurgi. De behöver då ges möjlighet till operativ verksamhet vid läns- och länsdelssjukhus, där det mesta av dagens BPH-kirurgi sker.

Liksom vid läkemedelsbehandling skiljer sig antalet operationer för BPH väsentligt mellan olika landsting. Det är angeläget att analysera de bakomliggande orsakerna till de observerade skillnaderna. Tänkbara orsaker kan t ex vara tillgång till urologspecialister, tillgång till operationsplatser eller skillnader i utredningskapacitet. Även inställningen till operativ åtgärd i de äldsta åldersgrupperna tycks skilja sig väsentligt mellan landstingen. Denna skillnad bör observeras, men fordrar ytterligare utredning, för att bedöma huruvida för få äldre, relativt sett, får möjlighet till operation inom vissa landsting.

Inom en del landsting förefaller vårdtiden i samband med TURP ha sänkts påtagligt de senaste åren. Medelvårdtiden varierar från fyra till fem dagar till mindre än två vårddagar i vissa landsting. Detta talar för att kostnadsbesparingar bör kunna göras genom översyn av hur verksamheten är organiserad och vilka andra faktorer som kan bidra till att vårdtiden inte reducerats i samma höga grad i alla landsting. Samtidigt kan det vara väsentligt att klarlägga att den minskade vårdtiden inte allvarligt försämrat vårdkvaliteten.

Svarsblankett – SBU:s praxisenkät om metoder för behandling av godartad prostataförstoring (BPH)

Klinikens namn och adress:.....

Upptagningsområde (antal invånare):

Enkäten besvarad av (namn och funktion):.....

e-post.....

Telefon.....

Vilka av nedanstående metoder används vid er klinik som alternativ till TURP/öppen prostatektomi för behandling av godartad prostataförstoring?

Metod	Metoden används			Metod(er) som planeras att införas	Antal ingrepp de senaste 12 månaderna	Bedömning av den framtida volymen i er verksamhet		
	Inte	i rutin	i studie			oförändrad	ökar	minskar
Lågenergi – TUMT (mikrovågsbehandling)								
Högenergi – TUMT (mikrovågsbehandling)								
TUNA (transuretral nålablation)								
ILC (Interstitiell laserkoagulation)								
VLAP eller annan uretral laserkoagulation								
KTP/green laser vaporisering								
Annan laservaporisering								
HoLEP eller annan laserresektion								
Bipolär TURP								
Monopolär elektrovaporisering								
Bipolär elektrovaporisering								
Annan alternativ behandling (vilken?)								

Vi ber er att fylla i och senast den 31 december returnera enkätformuläret i bifogat svarskuvert. SBU:s projektgrupp för godartad prostataförstoring genom Lars-Åke Marké, Leif Rentzhog och Helena Dahlgren.

Tack för hjälpen!

Referenser

1. Sveriges Kommuner och Landsting: Produktivitet och kostnader på sjukhuskliniker 2007.
2. Sveriges Kommuner och Landsting (SKL): Ekonominytt, Landstingsprisindex (LPI) 2009.
3. Statistiska centralbyrån (SCB), Konsumentprisindex (KPI) 2009.
4. Ahlstrand C, Carlsson P, Jonsson B. Estimated total costs of treating benign prostatic hyperplasia in Sweden. Scand J Urol Nephrol 1995;29:57–63.

4. Diagnostiska metoder

4.1 Utredning av män med LUTS

När man utreder män med LUTS (Lower Urinary Tract Symptom) utreds patienter med och utan kateter på olika sätt. Om en patient fått kateter försöker man ta bort katetern, utom då urinretention påverkat njurfunktionen eller då blåsan tånjts ut till stora volymer, mycket mer än 1 000 ml. Om försöken inte lyckas räcker det med en förenklad utredning. Genom anamnes, rektalpalpation och eventuellt PSA (prostata-specifikt antigen) samt TRUL (transrektalt ultraljud) kan man med rimlig säkerhet avgöra att patienten har godartad prostataförstoring och inte neurogen blåsrubbning eller prostatacancer. Vid neurologisk sjukdom, misstanke om neurologisk sjukdom, avsaknad av påtaglig prostataförstoring, annan misstanke om svag blåsa eller tidigare genomgången prostataoperation görs tryck-flödesundersökning.

För patienter som kan urinera utan kateter ger anamnesen inte tillräcklig information om huruvida dessa tömmer blåsan onormalt och om den bakomliggande orsaken. Förutom BPO (godartad prostataförstoring med avflödeshinder) är svag blåsa, hög urinproduktion, idiopatisk överaktiv blåsmuskel (detrusor) och andra funktionella rubbningar pga sviktande funktion i CNS (centrala nervsystemet) vanliga orsaker. I dessa fall behövs en mer omfattande utredning. Prostatastorleken är positivt korrelerad till resistansen i urinröret och eventuellt avflödeshinder. Det är inte känt exakt hur stark korrelationen är, men med kännedom enbart om prostatas storlek kan man inte säga om en patient har besvär eller bestämma om behandling. Metoder som direkt eller indirekt säger något om prostatas volym, t ex rektalpalpation, TRUL eller PSA, kan dock vara av värde.

När prostataförstoring ger besvär får man dessa genom att blåsan har svårt att orka tömma ut urinen trots att den har normal styrka. I detta fall är problemet orsakat av prostataförstoringen, men blåsan kan också vara svag i sig. Sjukdomsbilden blir densamma oavsett om blåsin-

komensationen är primär eller sekundär. Urinflödesmätning, tidsmiktation och resturin kan inte avgöra om kontraktiliteten (förmåga att dra ihop sig) eller urinrörets resistans (motstånd) är onormal, men de kan påvisa att blåstömningen är onormal, dvs att blåsinkomensation föreligger. Mätvärden med de här metoderna förväntas vara korrelerade till graden av blåsinkomensation. Om alla individer hade samma blåskontraktilitet skulle mätvärdena, t ex det maximala flödet, vara starkt korrelerade till resistansen. I verkligheten varierar blåskontraktiliteten mycket, vilket leder till att korrelationen mellan mätvärdena, t ex det maximala flödet, och resistansen kan vara svag. Eftersom metoderna inte skiljer på primär och sekundär blåsinkomensation måste de kombineras med andra metoder i diagnostiken av BPO.

Symtomskalor, sjukdomsspecifik livskvalitet och miktionslista förväntas också vara korrelerade till graden av blåsinkomensation. Här kompliceras situationen ytterligare av att andra sjukdomar och åldersförändringar i de nedre urinvägarna också orsakar symtom, besvär och onormal miktionslista. För att symtomskala, sjukdomsspecifik livskvalitet och miktionslista ska vara starkt korrelerade till blåsinkomensation fordras att patienter med andra tillstånd än hög resistans respektive låg kontraktilitet inte ingår i beräkningen.

Tryck-flödesmätning anses vara ”gold standard” för att påvisa avflödes hinder. Eftersom det är en resurskrävande och mer invasiv undersökning utförs den inte på alla patienter med misstänkt BPO. Tryck-flödesmätningen ger inte ensam diagnosen BPO, då även prostatacancer och uretrastriktur kan ge hög uretraresistans. Non-invasiv tryck-flödesmätning med skattning av blåstrycket med kuff- eller kondommetoden och ultraljudsmätning av blåsväggens tjocklek eller prostatas uppbuktning (protrusion) upp i urinblåsan är relativt nya metoder som indirekt försöker skatta resistansen.

Cystoskopi används normalt endast för att påvisa eller utesluta andra sjukdomar än BPO. Cystoskopi ger också upplysningar om prostatastorleken men har i den egenskapen helt ersatts av TRUL som är mer precis och mindre invasiv.

Vid urinretention som varat en längre tid finns risk för njurpåverkan och dilatation (vidgning) av de övre urinvägarna, som kan påvisas med ultraljud eller datortomografi utan kontrast. Kunskapen om att en patient har haft urinretention med en kreatininstegring som har normaliserats efter katetersättning visar samma sak och ytterligare verifiering med röntgen behövs inte. Patienter med dilatation av de övre urinvägarna som en följd av BPO är ovanliga, men kan förekomma utan påtagliga symtom från de nedre urinvägarna.

Uretrografi och miktions–uretrocystografi ger en viss uppfattning om prostatastorleken men de används inte eftersom man inte får de kvantitativa upplysningar om flöde och tryck som egentligen behövs i diagnostiken.

Urinstickor för att påvisa infektion rekommenderas ofta i olika riktlinjer. Metoden är billig men värdet i detta sammanhang begränsat. Symtombilden är annorlunda; vid infektion har man akuta symtom eller en akut pålagring på kroniska symtom, vid BPO är symtomen kroniska.

Mätning av kreatinin kan vara värdefullt vid urinretention. Kreatininförhöjning betyder i regel att patienten har en annan sjukdom som påverkar njurfunktionen, men denna kunskap kan göra att man är extra vaksam på att patienten inte har så dålig blåstömning att det finns risk för ytterligare försämring pga avflödeshinder. Prostatabiopsi används endast för att påvisa prostatacancer och tas inte upp ytterligare här.

Sammanfattningsvis kan man använda de diagnostiska metoderna för att

- utesluta andra sjukdomar
- diagnostisera prostataförstoring
- diagnostisera blåsinkompensation (försämrade blåstömning)
- diagnostisera avflödeshinder i uretra
- gradera sjukdomen
- bestämma om man ska behandla eller inte
- tillämpa som variabel i kvalitetsregistrering
- bestämma om en viss behandling är lämplig eller olämplig.

I Tabell 4.1.1 finns en sammanställning över vilka frågeställningar de olika diagnostiska metoderna kan besvara.

Tabell 4.1.1 Diagnostiska metoder vid utredning av män med LUTS tydande på BPO.

Diagnostisk metod	Beskrivning	Erhållen information
Metoder som framför allt utvärderar besvärsgrad		
Anamnes	–	Tidigare urologisk sjukdom Andra sjukdomar Vilket är patientens största problem Besvärsgrad
Symtomskattning	IPSS eller annan validerad skala	Ingen differentialdiagnostisk information Korrelation till besvärsgrad
Besvärsskattning	SPI, BII eller besvärsfrågan till IPSS	Behov av behandling
Metoder som framför allt utvärderar prostatastorlek		
Rektalpalpation	–	Prostatastorlek Misstanke om prostatacancer
TRUL	Transrektal ultraljudsundersökning	Prostatavolym
Metoder som framför allt utvärderar miktionsförmågan		
Tidsmiktion	Antal s för att tömma 100 ml	Gradering av blåstömningsförmåga
Miktionslista	Tid och volym för alla miktationer under 24 tim	Gradering av blåstömningsförmåga Stor urinvolym under 24 tim eller natten Gradering av besvärsgrad
Resturin	Mätning med ultraljud	Gradering av blåstömningsförmåga
Flödesmätning	Flödeskurva för en hel miktion $Q_{\max}$, kurvform	Gradering av blåstömningsförmåga Misstanke om neurogen blåsrubbning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.1.1 fortsättning

Diagnostisk metod	Beskrivning	Erhållen information
Metod som utvärderar orsaken till nedsatt miktionsförmåga		
Tryck-flödesundersökning	Flöde- och detrusortryck under miktio- nen	Gradering av avflödeshinder och blåsans kontraktilitet. Misstanke om/påvisa neurogen blåsruddning
Metoder som framför allt diagnostiserar andra sjukdomstillstånd		
Urinsticka	Leukocyter, Nitrit	Kan påvisa infektion
PSA	Blodprov	Korrelation till prostatastorlek. Misstanke om prostatacancer
Kreatinin	Blodprov	Mäter njurfunktionen
Cystoskopi	Inspektion av uretra och urinblåsa	Prostatastorlek, blåssten. Kan påvisa andra sjukdomar såsom blåscancer
Cystometri	Detrusortryck under blåsans fyllnadsfas	Kan påvisa överaktiv detrusor. Misstanke om/påvisa neurogen blåsruddning

4.1.1 Diagnostisk förmåga

Vid utvärderingen av ett diagnostiskt test, indextestet, jämförs resultatet med utfallet av ett referenstest eller en behandling. Patienterna kan då delas in i fyra grupper: sant sjuka/lyckad behandling med positivt test, sant sjuka/lyckad behandling med negativt test, sant friska/misslyckad behandling med positivt test och sant friska/misslyckad behandling med negativt test (Tabell 4.1.2).

Tabell 4.1.2 2x2-tabell som används för att utvärdera diagnostiska metoder.

	Har sjukdomen	Har inte sjukdomen	Summa
Test positivt (tyder på att sjukdomen finns)	a Sant positiva	b Falskt positiva	Antal pos test
Test negativt (tyder på att sjukdomen inte finns)	c Falskt negativa	d Sant negativa	Antal neg test
Summa	Antal sjuka	Antal ej sjuka	Antal totalt

I ovanstående tabell kan "har sjukdomen" ändras till "lyckad behandling" och "tyder på att sjukdomen finns" till "tyder på lyckad behandling" osv när man istället vill beräkna testets förmåga att förutsäga behandlingsresultat.

Sensitivitet, specificitet

Sensitivitet = $a/(a+c)$ = antalet sant sjuka med positiv test dividerat med antalet sant sjuka.

Falskt negativa = $c/(a+c)$ = antalet sant sjuka med negativt test dividerat med antalet sant sjuka = $(1-\text{sensitivitet})$.

Specificitet = $d/(b+d)$ = antalet sant friska med negativ test dividerat med antalet sant friska.

Falskt positiva = $b/(b+d)$ = antalet sant friska med positivt test dividerat med antalet sant friska = $(1-\text{specificitet})$.

Sensitivitet och specificitet har egenskaperna att stiger den ena så sjunker den andra när man ändrar beslutsgränsen för testet. För att man ska kunna säga att ett test är bättre än ett annat fordras att både sensitivitet och specificitet är bättre. Vid jämförelser av test är det därför ofta praktiskt att välja beslutsgränsen så att sensitivitet och specificitet blir lika stora.

Om sensitivitet = specificitet = 0,50 har testet inte någon diagnostisk förmåga alls och om värdet är 1 klassificeras alla patienter riktigt. Med våra kriterier motsvarar sensitivitet = specificitet = 0,75 ett måttligt bra test och 0,90 ett bra test.

ROC-kurvor

Ett annat sätt att utvärdera en diagnostisk metod är att successivt ändra beslutsgränsen från det lägsta observerade värdet till det högsta. Man gör sedan ett diagram där man har sensitivitet på y-axeln och falskt positiva = (1-specificitet) på x-axeln. Man får då en så kallad ROC-kurva (Receiver Operating Characteristics) som går från det nedre vänstra hörnet av diagrammet till det övre högra hörnet (se Bilaga 3). Ytan mellan denna kurva och x-axeln är ett mått på metodens diagnostiska förmåga. Ytan 0,50 betyder ingen diagnostisk förmåga alls och ytan 1 betyder att alla patienter klassificeras riktigt. Ett måttligt bra test som ökar sannolikheten av sjukdom från 0,50 till 0,75 motsvaras ungefär av ytan 0,81 och ett bra test som ökar sannolikheten från 0,50 till 0,90 motsvaras ungefär av ytan 0,92. Det antas då att sannolikheten för sjukdom minskar på motsvarande sätt vid negativt test.

Likelihood ratio (LR, sannolikhetskquot)

Ytterligare ett sätt att utvärdera den diagnostiska förmågan är att använda sannolikhetskquoter. "Likelihood ratio" definieras som:

Positive likelihood ratio (LR₊) = sannolikheten för ett positivt test om sjukdomen föreligger dividerad med sannolikheten för ett positivt test om sjukdomen ej föreligger = sensitivitet/(1-specificitet).

Negative likelihood ratio (LR₋) = sannolikheten för ett negativt test om sjukdomen föreligger dividerad med sannolikheten för ett negativt test om sjukdomen ej föreligger = (1-sensitivitet)/specificitet.

När LR₊ och LR₋ är 1 har testet inte någon diagnostisk förmåga. LR₊ är vanligen över 1 och ju högre värde desto bättre diagnostisk förmåga har testet. LR₋ är vanligen under 1 och ju lägre värde desto bättre diagnostisk förmåga. Värderna på oändligheten och 0 tyder på perfekt klassificering av alla patienter.

LR+ och LR- har samma egenskaper som sensitivitet och specificitet när man ändrar beslutsgränsen, dvs när LR+ förbättras försämrar samtidigt LR- och vice versa. Värdet av ett positivt och negativt test är lika stort när $LR+ = 1/LR-$. När man jämför tester är det alltså praktiskt att välja beslutsgränsen så att $LR+ = 1/LR-$. Fördelen med LR-värden är att de är direkt relaterade till sannolikheten för sjukdom enligt formeln "oddset för sjukdom före testet * LR = oddset för sjukdom efter testet". Utför man flera tester är det bara att multiplicera de olika LR för att få fram en total LR.

Om $LR+ = 3$ och $LR- = 0,33$ är testet måttligt bra enligt våra kriterier och om värdena är 9 respektive 0,11 är testet bra. En kombination av tester som uppnår värdena 9 respektive 0,11 är också bra.

Korrelationer

Vid systematiska granskningar har man i regel inte använt korrelationskoefficienter som ett mått på diagnostisk förmåga. Inom området LUTS tydande på BPO ger i regel både indexmetoden och referensmetoden resultatet i en kontinuerlig variabel samtidigt som det inte finns konsensus om vilka gränsvärden som ska användas. Detta har lett till att en stor andel av studierna publicerat resultat i form av korrelationskoefficienter. För att kunna värdera dessa studier bättre har vi här räknat ut vilken sensitivitet och specificitet olika korrelationskoefficienter motsvarar (se Bilaga 3). Antagandena har varit att sensitivitet = specificitet och att referensmetoden och indexmetoden bildar en bivariat normalfördelning. Värden har beräknats för olika sjukdomsprevalenser och det har visat att den diagnostiska förmågan inte är starkt beroende av prevalensen. Här används värdena för prevalensen 0,50. Enligt denna beräkning motsvaras en måttligt bra diagnostisk förmåga ungefär av korrelationskoefficienten 0,70 och en bra diagnostisk förmåga av drygt 0,9.

Tabell 4.1.2 Tabellen visar olika sätt att mäta diagnostisk förmåga och hur diagnostisk förmåga har klassificerats i den här granskningen.

	Måttligt bra test	Bra test
	Positivt test ökar sannolikheten för sjukdom från 0,50 till 0,75. Negativt test minskar sannolikheten för sjukdom från 0,50 till 0,25	Positivt test ökar sannolikheten för sjukdom från 0,50 till 0,90. Negativt test minskar sannolikheten för sjukdom från 0,50 till 0,10
Sensitivitet = specificitet	0,75	0,90
Ytan under ROC-kurvan	Cirka 0,81	Cirka 0,92
LR+; LR–	3; 0,33	9; 0,11
Korrelationskoefficient	Cirka 0,70	Drygt 0,9

Värdering av diagnostiska test

Kraven på ett diagnostiskt test är något olika om man ska diagnostisera en sjukdom med hög eller låg prevalens. Vid utredningen av patienter med LUTS tydande på BPO handlar det om en vanlig sjukdom. Av de patienter som kommer till urologklinik har ofta ungefär 50 procent av patienterna BPO enligt tryck–flödesmätning [1–5]. Före utredningen har patienten alltså sannolikheten 0,50 att ha BPO och 0,50 att inte ha BPO. Ett sätt att värdera en diagnostisk metod är att se hur mycket dessa sannolikheter har förändrats efter att man har utfört testet. I den här granskningen betraktas en ändring av sannolikheten för BPO vid positivt test till 0,75 som måttligt bra och till 0,90 som bra diagnostisk förmåga. Samtidigt ska sannolikheten för BPO sjunka till 0,25 respektive 0,10 vid negativt test.

När man utför två diagnostiska test kan det första öka sannolikheten för BPO till 0,75 och det andra från 0,75 till 0,90. Det är alltså möjligt att två till fyra test med liten till måttlig diagnostisk förmåga tillsammans kan få en god diagnostisk förmåga. För att den diagnostiska förmågan

ska vara god fordras emellertid att testen är samstämmiga. Om testen ger olika resultat är den diagnostiska förmågan fortfarande begränsad.

4.1.2 Reliabilitet

Om en undersökning utförs på en patient upprepade gånger varierar resultatet även om patientens tillstånd inte har förändrats. Denna variation kallas testets reliabilitet och kan mätas som intraindividuell standarddeviation, (SD).

För ett test där man får svaret som en kontinuerlig variabel beror den diagnostiska förmågan på hur mycket fördelningarna för sjuka och friska överlappar varandra. Inom området LUTS och BPO har flera diagnostiska variabler så stor överlappning att man klassificerar resultatet i tre kategorier: positivt, obestämbart och negativt. Flera diagnostiska variabler har så stor intraindividuell variation att en patient vid upprepad testning trots användandet av tre klasser kan flytta från positivt till negativt test, dvs den intraindividuela variationen är stor i förhållande till skillnaden i medelvärden för patienter med och utan sjukdomen. Det är därför av intresse att också studera reliabiliteten eller reproducerbarheten av de diagnostiska testen.

Även om klassificeringen är något godtycklig har vi försökt att definiera gränser för hur den intraindividuela variationen ska värderas. Tillvägagångssättet kan illustreras med resistansmätning vid tryck-flödesmätning. Avståndet mellan den nedre och övre gränsen för den obestämbara zonen är 20 cm H₂O. För att inte resistansen hos en patient ska kunna klassificeras som normal vid en mätning och som "avflödeshinder föreligger" vid nästa måste den intraindividuela standardavvikelsen (SD) vara mindre än 5 cm H₂O. Om avståndet mellan gränserna är mer än 4 SD kallar vi den intraindividuela variationen för acceptabel. För att inte en patient ska kunna hamna i den nedre halvan av den obestämbara zonen en gång och i obstruktionszonen nästa gång måste intraindividuell SD vara mindre än 2,5 cm H₂O. Om avståndet mellan gränserna är mer än 8 SD kallas variationen för önskvärd. De kriterier vi har för de olika diagnostiska metoderna framgår av Tabell 4.1.3.

Tabell 4.1.3 Gränser för att klassificera storleken av den intraindividella variationen.

Diagnostiskt test	Gränser för den obestämbara zonen eller motsvarande värden	Acceptabel intraindividuell variation SD	Önskvärd intraindividuell variation SD
Tryck–flödesmätning (cm H ₂ O)	AG-nummer; 20; 40	5	2,5
Flödesmätning (ml/s)	Q _{max} ; 10; 15	1,25	0,6
Tidsmiktions (s)	10; 15	1,25	0,6
Miktionslista, antal miktions	6; 10	1	0,5
Miktionslista, tömd volym (ml)	300; 200	25	12
Resturin (ml)	200; 100	25	12
TRUL (ml)	Prostatavolym; 20; 30	2,5	1,25
Rektalpalpation (ml)	Prostatavolym 20; 30	2,5	1,25
PSA (µg/l)	2,5; 3,5	0,25	0,12
IPSS (poäng)	6; 14	2	1

4.1.3 Val av referensmetod

Val av referensmetod vid diagnostik av BPO är ett stort problem. En allmän uppfattning är att tryck–flödesmätning är den bästa referensmetoden. Problemen med tryck–flödesmätning är att det inte finns en allmänt accepterad gräns för när man ska anse att avflödeshinder föreligger och att undersökningen är så resurskrävande att den endast används för en mindre del av patienterna. Anledningen till att det inte finns en allmänt accepterad gräns är att det finns en stor överlappning mellan patienter med och utan avflödeshinder. Ett annat sätt att ställa diagnosen är att använda den non-invasiva utredningen och kombinera uppgifter om prostatastorlek och påverkad miktionsförmåga för att ställa diagnosen.

I litteraturen har i princip alla diagnostiska metoder jämförts med varandra. För att begränsa antalet referensmetoder har följande val gjorts: för metoder som skattar prostatastorleken används TRUL som referensmetod, för metoder som skattar miktionsförmågan används maximalt flöde som referensmetod och alla metoder jämförs med tryck–

flödesmätning och förmågan att förutsäga behandlingsresultat. I Tabell 4.1.4 finns en sammanställning av hur de diagnostiska metoderna jämförs med referensmetoderna.

Tabell 4.1.4 Sammanställning av använda kombinationer av index- och referensmetoder.

Indexmetod	Referensmetod			
	Prostata- volym med TRUL	Maximalt flöde	Tryck-flödes- mätning	Behandlings- resultat
Symtomskala	X	X	X	X
Rektalpalpation	X	X	X	X
PSA	X	X	X	X
TRUL		X	X	X
Tidsmiktion		X	X	X
Miktionslista		X	X	X
Resturin		X	X	X
Flödesmätning			X	X
Tryck-flödes- mätning				X

4.1.4 Syfte, omfattning och avgränsning

I detta kapitel redovisas utvärderingen av den diagnostiska säkerheten och reliabiliteten för de nio diagnostiska metoderna i Tabell 4.1.4. Granskningen är utförd som en systematisk granskning utom beträffande två kriterier som inte är uppfyllda. En stor del av artiklarna är bedömda av endast en person. Granskningen har huvudsakligen baserats på de artiklar som kom fram i de två sökningarna som gjordes med den beskrivna sökalgoritmen. Det finns sannolikt ett flertal studier med relevanta data som inte är inkluderade. Resultaten från den aktuella granskningen är tydliga och vi bedömer inte att de skulle modifieras i någon större grad om fler artiklar inkluderades.

För *rektalpalpation*, *PSA* och *TRUL* utvärderas endast deras förmåga eller betydelse för att bestämma prostatastorleken, och inte deras förmåga att diagnostisera prostatacancer.

För *tryck-flödesmätning* utvärderas endast dess förmåga att förutsäga behandlingsresultat.

För *symtom* utvärderas IPSS (International Prostate Symptom Score) och andra validerade symtomskalor. Däremot utvärderas inte besvärsskalor eller sjukdomsspecifik respektive hälsorelaterad livskvalitet.

För *TRUL* utvärderas endast skattad total prostatavolym. Man har försökt förbättra diagnostiken genom att använda andra variabler såsom PCAR (presumed circle area ratio), övergångszonsvolym och övergångszonsindex, men dessa variabler ingår inte i granskningen.

Vid *flödesmätning* finns det också många olika variabler som man kan utvärdera, såsom maximalt flöde, medelflöde och tid från maximalt flöde till tömning av 90 procent av volymen. Här ingår endast utvärdering av maximalt flöde.

Miktionslista och uretraresistans vid tryck-flödesmätning kan utvärderas med flera variabler. Eftersom det inte finns så många studier inom dessa områden tas alla studier med i granskningen oavsett vilken variabel som har använts.

PSA utvärderas endast inom intervallet 0–4 µg/l eller 0–10 µg/l om det finns minst en godartad biopsiomgång. Denna begränsning får man genom studiernas exklusionskriterier.

Med undantag för *PSA* ingår inte de diagnostiska metoder som man framför allt använder för att *diagnostisera andra sjukdomar* i den här granskningen. Det gäller nitrittest, leukocyter och erytrocyter i urinen undersökta med sticka eller sediment, cystoskopi, cystometri, kreatinin, urografi, uretrografi och miktionsuretroscystografi.

Det finns nya diagnostiska metoder och variabler som man undersöker för att avgöra om de är korrelerade till uretraobstruktion: non-invasiv mätning av blåstrycket med kondom- eller kuffmetoden och ultraljudsmätning av blåsväggstjockleken, blåsväggens volym eller prostatas uppbuktning i urinblåsan ("intravesical prostatic protrusion"). Inte heller någon av dessa metoder ingår i den här granskningen.

4.1.5 Metod och kriterier för den systematiska litteraturgranskningen

Sökstrategi

Den första sökningen gjordes i databasen PubMed i september 2007. En sökalgoritm har gjorts för varje diagnostisk metod. Dessa sökalgoritmer har bestått av en del som varit gemensam för alla metoder och en del som varit specifik för varje diagnostisk metod. Den gemensamma delen är skriven så att artiklar som handlar om diagnostik/utvärdering *och* urinvägssymtom/prostatasjukdom inkluderas. Samtidigt utesluts artiklar som handlar om terapi, komplikationer och etiologi om de inte också handlar om diagnostik, artiklar som handlar om prostatacancer om de inte också handlar om godartad prostataförstoring, artiklar om barn och yngre män samt artiklar om kvinnor. Sökalgoritmerna visas i Bilaga 2. Det är få artiklar publicerade om tidsmiktion. För att öka sensitiviteten av denna sökning gjordes sökningen med enbart den methodspecifika delen. För att hitta artiklar som inte kommit fram genom sökningen har referenslistorna i de inkluderade artiklarna genomlästs. Även andra icke inkluderade artiklar som kommit till granskarnas kännedom har inkluderats. En uppdaterande sökning med samma sökalgoritmer gjordes där artiklar som publicerats t o m december 2008 inkluderades.

Urvals- och kvalitetsbedömning

Klassificeringen av artiklar som behandlar diagnostiska metoder är inte lika bra som klassificeringen av behandlingsstudier. Vissa behandlingsstudier utvärderar dessutom diagnostiska metoder. De primära sökningarna bedöms därför ha relativt låg sensitivitet och specificitet.

Urvalet av artiklar gjordes av en eller två personer. Titlarna på alla artiklar som kom fram i sökningarna bedömdes och abstrakt togs fram för alla artiklar som bedömdes kunna innehålla utvärdering av diagnostiska metoder. Därefter bedömdes abstrakten och fullängdsartiklar togs fram för alla artiklar som fortsatt bedömdes kunna innehålla information om diagnostiska metoder. Fullängdsartiklarna lästes och de som innehöll information om de index- och referensmetoder som valts ut inkluderades i granskningen.

Faktaruta 4.1.1 Kvalitetskriterier vid bedömning av studier.

För att kunna graderas som medelhögt bevisvärde kräves:

För reliabilitets- och jämförande studier

- Studiegrupp minst 20 patienter
- Relevanta inklusions- och exklusionskriterier
- Korrekt utförd indexmetod, metodbeskrivning
- Adekvat dataredovisning (begriplig).

För jämförande studier

- Korrekt utförd referensmetod, metodbeskrivning
- Resultatredovisning med 2 x 2-tabell, sensitivitet/specificitet, ROC-kurva eller korrelationskoefficient eller möjlighet att beräkna någon av dessa.

För att kunna graderas som högt bevisvärde kräves dessutom:

För reliabilitets- och jämförande studier

- Prospektiv studie
- Blindad eller "unbiased" utvärdering av indexmetoden
- Rapportering av bortfall och otolkbara resultat.

För jämförande studier

- Avsaknad av "verification bias." Det betyder att resultatet av indexmetoden inte får ha styrt om referensmetoden har utförts ("parital verification bias"), alternativt ha styrt valet av referensmetod ("differential verification bias")
- Blindad eller "unbiased" utvärdering av referensmetoden.

De inkluderade artiklarna kvalitetsbedömdes efter en granskningsmall. Kvalitetskriterierna som ligger till grund för granskningsmallen överensstämmer med de kriterier som publicerats av Whiting och medarbetare i utvecklingen av det så kallade QUADAS-dokumentet [6]. I detta dokument analyseras och redovisas kvalitetskriterier för granskning av diagnostiska studier.

Patienter

Patientgruppen som genomgår utredning pga LUTS tydande på BPO är bredare än patientgruppen som får behandling pga förmodad BPO. Männen som har ingått i studier som har utvärderat diagnostiska meto-

der har valts ut på olika sätt. Det finns ingen konsensus om hur man ska ställa upp inklusions- och exklusionskriterier, men önskvärda inklusionskriterier skulle kunna vara: ålder över 45 år, IPSS mer än 7 poäng, besvär pga nedre urinvägssymtom och symtomduration mer än sex månader. Önskvärda exklusionskriterier skulle kunna vara: tidigare prostata- eller urinrörsoperation, neurologisk sjukdom eller neurologiska symtom, demens eller mental oförmåga att förstå och styra miktionsfunktionen, makroskopisk hematuri, PSA över 10 µg/l, PSA 4–10 µg/l om det inte finns godartade biopsier, aktuell urinvägsinfektion och symtombild med en betydande smärtkomponent. Många studier har ungefär de här kriterierna, men ett vanligt tilläggs-kriterium är att man studerar sambandet mellan 2–5 diagnostiska metoder och endast tar med patienter som har gjort alla undersökningarna.

Andra typer av patienter förekommer också. Det är vanligt att undersöka en patientgrupp som har behandlats för LUTS eller BPO för att se om någon diagnostisk metod kan förutsäga behandlingsresultatet. I vissa fall har ingångskriteriet i studien varit att patienten har gjort t ex TRUL eller tryck-flödesmätning och att det gäller en man med LUTS. Slutligen finns det relativt många populationsstudier där man också försökt utvärdera nyttan av de diagnostiska metoderna. Även studier av de typer som är nämnda i det här stycket har tagits med i granskningen om de har bedömts relevanta.

Testsituation

När man utvärderar diagnostiska test ska det vara definierat i vilken situation testet används. Vid flera test kan man utvärdera den diagnostiska förmågan för en kombination av test. För LUTS och BPO är detta gjort i ett mindre antal studier. Ett annat sätt att utvärdera flera test är att man utför testen i sekvens och utvärderar varje steg för sig. Inom området LUTS och BPO finns det inte diagnostiska studier utförda på detta sätt. Det vanligaste är att man undersökt några diagnostiska metoder och sedan sett hur resultatet för var och en av metoderna korrelerar till en referensmetod. Man har alltså utvärderat metoden som om det vore den första och enda diagnostiska metoden. I vissa fall ges diagnostisk

information i behandlingsstudier. I dessa fall har man i regel gjort en sekundäranalys som visar att patienter med ett visst utredningsresultat får ett bättre eller sämre behandlingsresultat. I diagnostiska studier inom det här området brukar man alltså inte ha definierat i vilken situation det diagnostiska testet ska användas och vid granskningen har inte några villkor för den diagnostiska situationen ställts upp.

Blindning

Vid studier av diagnostiska metoder är det viktigt att de som bedömer den diagnostiska metoden inte känner till resultatet av referensmetoden. Det ska också vara definierat vad bedömaren känner till om andra diagnostiska undersökningar. I ytterst få av de granskade studierna kommenteras hur man har handskats med detta problem, vilket är en kvalitetsbrist.

Av de nio diagnostiska metoder som utvärderas här är det endast storleksbedömning av prostata med rektalpalpation där det är absolut nödvändigt att undersökaren är blindad för andra undersökningsresultat. Vid symtomskala, tidsmiktion och miktionslista fyller patienten i resultatet i formulär och vid PSA får man resultatet som ett laboratoriesvar. Dessa utredningsresultat är alltså okänsliga för undersökarens bedömning. Resturin och bestämning av maximalt flöde vid flödesmätning görs visserligen på patientmottagningarna, men det är enkla undersökningar som i regel görs av assisterande personal och undersökaren får resultatet ungefär som ett laboratoriesvar. Storleksbedömning av prostata med TRUL och bestämning av uretraresistansen med tryck-flödesmätning innebär att undersökaren gör mer kvalificerade bedömningar där han teoretiskt skulle kunna påverkas av att han känner till andra utredningsresultat angående patienten. Eftersom både TRUL och tryck-flödesmätning är allmänt accepterade som referensmetoder för prostatastorlek respektive uretraresistans anses det inte troligt att undersökarna påverkats även om de känt till andra patientdata. För de här åtta diagnostiska metoderna har studierna accepterats vid granskningen även om de inte har beskrivit något om blindning. För att studier om rektalpalpation skulle accepteras var det däremot nödvändigt att undersökarna inte kände till något om andra undersökningar av prostatastorleken.

Tid mellan index- och referensmetod

Det får inte gå så lång tid mellan undersökningarna att patienternas tillstånd hinner ändras under mellantiden. I många av artiklarna fattas uppgift om tid mellan undersökningarna, men detta bedöms inte vara något stort problem. Alla undersökningarna utförs i regel inom den egna kliniken och med undantag för tryck-flödesmätning är de lätta att utföra. Man kan därför räkna med att det är kort tid mellan undersökningarna även i de fall uppgift om tidsintervallet saknas. Enligt naturlöslöppet brukar sjukdomen oftast hålla sig på en konstant nivå under lång tid med endast små svängningar åt både det bättre och sämre hållet.

4.1.6 Metodologiska överväganden vid bedömning av resultat

En förutsättning för att en diagnostisk metod ska vara bra är att man får ett mätresultat med bra precision eller, mer exakt uttryckt, att den intraindividuell variationen är liten i förhållande till olika beslutsgränser. Inom området LUTS tydande på BPO har de flesta metoderna stor variation i förhållande till beslutsgränserna. Den intraindividuell variationen beskrivs bäst med intraindividuell standardavvikelse (SD) som gör att man kan beräkna ett konfidensintervall inom vilket det sanna värdet sannolikt befinner sig. Den intraindividuell variationen kan delas in i olika komponenter: biologisk variation hos patienten, variation mellan olika bedömare, variation för samma bedömare och slumpvariation. I granskningen tabelleras värden för alla dessa komponenter i den mån de finns i litteraturen.

SD för differensen mellan två mätningar har ibland också används som beskrivning av intraindividuell variation. Detta är inget problem eftersom den lätt går att räkna om till intraindividuell SD. Andra mått som har använts är medelvärde av det absoluta värdet av differensen, korrelationskoefficienter och frekvenser av hur ofta observationer avviker mer än ett angivet värde. Dessa mått går inte att räkna om till intraindividuell SD men har ändå tabellerats för att ge en mer fullständig bild av variationen. För några diagnostiska metoder finns det systematiska skillnader när man jämför dem med en mer precis referensmetod eller när man upprepar undersökningen. Detta gäller storleksbestämning av prostata med rektal-

palpation eller TRUL och även tryck–flödesmätning. Dessa systematiska skillnader har också tagits med i tabelleringen. Hur en diagnostisk metod bedöms i förhållande till en referensmetod eller till behandlingsutfall beskrivs ovan i avsnittet om diagnostisk förmåga och i Bilaga 3. En aspekt som är viktig är att vi inte enbart utvärderar om det finns någon metod som ensam kan användas för diagnostisering av BPO utan även om det finns två eller tre metoder med liten till måttlig diagnostisk förmåga som kan kombineras för att uppnå rimlig diagnostisk säkerhet.

4.1.7 Aspekter på referensmetoder

För storleksbedömning av prostata har mätning av totalvolymen med TRUL valts som referensmetod. Totalvolymen skattas vanligen genom planimetrisk metod eller genom att man mäter tre diametrar och använder formeln för en ellipsoid. Den planimetriska metoden anses bättre, men eftersom metoden med formeln för en ellipsoid är mycket vanligare har mätningar med båda metoderna accepterats.

Skattning av prostatavolymen med datortomografi eller magnetkamera är sannolikt bättre än TRUL, och ger fördelen att bilderna kan bedömas av flera undersökare. Studier där dessa metoder har använts har också inkluderats i granskningen.

Urinflödet är beroende av resistansen i urinröret och blåsans kontraktilitet och bör därför avspegla miktionsfunktionen bra. Den mest använda variabeln från flödesmätning är det maximala flödet, och det finns inte någon annan variabel som visats vara bättre. En nackdel med maximalt flöde är att värdet är kraftigt beroende av tömd volym. Genom att alla studier har som krav att bara acceptera flödesmätningar med tömd volym om mer än 150 eller ibland 125 ml minskas detta beroende påtagligt. Ett annat problem med flödesmätning är hur man har skattat maximalt flöde. Alla moderna flödesmätare skriver ut ett värde på det maximala flödet. Detta värde blir nästan alltid högre än det sanna maximala flödet eftersom toppen antingen är en artefakt (mätfel) eller det maximala bruset på den sanna kurvan. Flödeskurvorna måste alltså avläsas manuellt och på senare år har man lagt till kriteriet att man använder det högsta flödet som uppehålls under minst två sekunder.

Erfarenheter från multicenterstudier har visat att det finns många felaktigheter i flödesvärden som presenterats i studier. De vanliga felen är att man inte bortsett från artefakter på ett adekvat sätt eller helt enkelt att man har accepterat apparatens utskrivna värden. I många artiklar kan kvaliteten på skattningen av maximalt flöde inte avgöras. Här krävs att det maximala flödet har skattats på ett bra sätt för att artikeln ska kunna få hög kvalitet.

Vid tryck-flödesmätning kan uretraresistansen skattas med flera olika variabler, enligt ICS (International Continence Society), enligt Schäfer, med AG-nummer (Abrams-Griffiths) m fl. Dessa metoder kan relativt väl översättas till varandra och det är inte något stort problem att olika variabler har använts. Gränsen för vid vilken resistans man räknar med att patienten har avflödeshinder kan också variera. I majoriteten av studierna har man en gräns som motsvarar den övre gränsen av eller den mellersta delen av den obestämbara zonen vid klassificering enligt ICS dvs AG-nummer 30–40 cm H₂O, men det finns studier där man satt gränsen vid lägre resistans. Vilken gräns man har använt kan eventuellt påverka den diagnostiska säkerheten, men i den här rapporten har inga studier exkluderats pga valet av gräns för avflödeshinder.

Vid tryck-flödesmätning är det ännu svårare än vid flödesmätning att veta med vilken kvalitet undersökningen har utförts. Även här finns det erfarenhet från multicenterstudier som talar för att det kan ha funnits brister i bedömningen och utförandet av tryck-flödesmätningarna i publicerade studier. I den här rapporten handläggs tryck-flödesmätningar på samma sätt som flödesmätningarna. Vid okänd kvalitet inkluderas studierna i granskningen, men för att kunna få hög kvalitet behövs det en metodbeskrivning som visar att man är medveten om problemen och att undersökningarna är utförda med god kvalitet.

I vissa studier utvärderas de diagnostiska metoderna mot utfallet av behandling. Det finns inte någon allmänt accepterad definition av vad som ska anses vara en lyckad behandling, och olika studier har använt olika kriterier. Vid aktiv behandling används ofta patientens subjek-

tiva uppfattning, antingen mätt på en skala från kraftig förbättring till försämring eller med symtomskala. Ibland har man krävt en viss förbättring av både IPSS och $Q_{\max}$ för att anse att behandlingen har varit lyckad. Vid läkemedelsbehandling eller exspektans räknas ibland alla som inte har ändrat behandling som lyckade. Vid behandling av patienter med kateter beräknas ofta som lyckade de som blivit av med katetern. I den här granskningen har alla studier inkluderats, oavsett vilka kriterier som har använts.

Referenser

1. Comiter CV, Sullivan MP, Schacterle RS, Yalla SV. Prediction of prostatic obstruction with a combination of isometric detrusor contraction pressure and maximum urinary flow rate. *Urology* 1996;48:723-9; discussion 729-30.
2. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, de la Rosette JJ, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998;82:619-23.
3. van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. Noninvasive assessment of prostatic obstruction in elderly men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;63:476-80.
4. Vesely S, Knutson T, Fall M, Damber JE, Dahlstrand C. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms: reliability of commonly measured parameters and the role of idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2003;22:301-5.
5. Reynard JM, Peters TJ, Lim C, Abrams P. The value of multiple free-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1996;77:813-8.
6. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.

4.2 Tryck–flödesmätning

4.2.1 Sammanfattning av resultat

- Den slumpmässiga variationen av trycket i urinblåsan och resistansen i urinröret för en och samma individ är stor (95% konfidensintervall för detrusortrycket vid maximalt flöde och AG-nummer ungefär ± 22 cm H₂O).
- Det är ingen systematisk skillnad på tryck–flödesmätningar utförda vid olika tillfällen, men vid samma undersökning har den andra och följande urineringar lägre tryck och uretraresistans än den första (3–9 cm H₂O).
- Tryck–flödesmätning har viss förmåga att förutsäga behandlingsresultatet vid operation av män som kan urinera och är utan kateter (LR+ 3 och LR– 0,4).
- Det går inte att avgöra om tryck–flödesmätning kan förutsäga behandlingsresultatet vid operation av män som inte kan urinera och har kateter (LR+ 1,4 och LR– 0,6).
- Det går inte att avgöra om tryck–flödesmätning kan förutsäga behandlingsresultatet vid läkemedelsbehandling och exspektans (alfa-blockerare LR+ 0,9 och LR– 1,4, exspektans LR+ 2,6 och LR– 0,4).

Kommentarer

Bedömningen ovan angående förmågan att förutsäga behandlingsresultat gäller en selekterad patientgrupp och en selekterad frågeställning. Värdet av att t ex kvantifiera blåsans kontraktionsförmåga har inte bedömts. Mer allmänt sett har tryck–flödesmätning stort värde för flera patientgrupper. Tryck–flödesmätningen kvantifierar motståndet i urinröret och kraften i blåssammandragningen väl men pga överlappning mellan sjuka och friska är det inte ovanligt med ett svar som inte ger en klar vägledning. Detrusortrycket och uretraresistansen varierar så mycket att flera miktationer behöver bedömas. För att uppnå precisionen ± 10 cm H₂O behövs 4–5 miktationer.

Tryck–flödesmätning har en viss förmåga att förutsäga resultatet vid operation av patienter utan kateter men resultaten beträffande LR-

värden är heterogent. Det behövs fler studier där resultatet anges med "likelihood ratio" eller på motsvarande sätt. Det behövs också studier där man jämför behandlingsutfallet när patienterna utreds med tryck-flödesmätning eller enbart med non-invasiv utredning.

För patienter med kateter är evidensen otillräcklig för att avgöra om kateterfrihet kan förutsägas med tryck-flödesmätning. Andelen patienter som inte blir av med katetern efter operation är så liten att det torde vara mer lönande att definiera riskgrupper där man har nytta av tryck-flödesmätning än att utföra undersökningen på alla. Det är inte sannolikt att vinsterna med att göra tryck-flödesmätning före beslut om läkemedelsbehandling eller exspektans är så stora att de uppväger kostnaderna och obehaget för patienten.

4.2.2 Introduktion

Tryck-flödesmätning innebär samtidig mätning av det drivande trycket i urinblåsan och urinflödet under miktionen. Denna typ av mätningar började utföras på 50-talet då man fick en bättre mätteknik. Intresset för dem ökade under 70-talet när man fick en bättre förståelse för blåsans och urinrörets funktion. På 90-talet kom lättskötta datoriserade mätsystem, vilket gjort att undersökningarna har ökat i antal.

Tryck-flödesmätning är den enda undersökningen som kan mäta uretraresistansen, dvs om det finns avflödeshinder, och blåskontraktiliteten, dvs hur stark blåsan är. Omkring 1975 publicerades Griffiths teori för flöde i elastiska rör, vilket ökade förståelsen av dessa begrepp [1]. För att beskriva uretraresistansen ("the urethral resistance relation") exakt måste man använda en linje i ett tryck-flödesdiagram ("the bladder output relation"). Detta innebär att det finns olika typer av obstruktion och att man måste använda minst två parametrar för att beskriva uretraresistansen, en som beskriver trycknivån och en som anger lutningen [2,3]. Det finns metoder som anger resistansen med ett värde, men används dessa metoder behöver små skillnader inte vara sanna. Vid utvärdering av diagnostisk förmåga är man hänvisad till att använda dessa enparametermodeller eller att gruppera patienterna semikvantitativt.

Styrkan i blåsans kontraktion i ett visst ögonblick kan också beskrivas med en kurva i ett tryck–flödesdiagram, men för att mer precist beskriva hur stark blåsan är måste man använda både denna kurva och urinvolymen i blåsan. Dessutom spelar uthålligheten roll [1]. Att det är svårt att sammanfatta blåsans kontraktile egenskaper i en parameter har gjort att man ofta endast utvärderar kontraktiliteten semikvantitativt. Trycket i blåsan mäts som övertrycket i förhållande till atmosfärstrycket. Blåsans tryck består då av två komponenter: det tryck som blåsväggen åstadkommer, det så kallade detrusorstrycket, och trycket i bukhålan. Vid tryck–flödesmätning är man mest intresserad av detrusorstrycket. Detta tryck får man fram genom att mäta både blåstrycket och buktrycket och räkna ut blåstrycket minus buktrycket.

Allmän beskrivning av tryck–flödesmätning

Den vanligaste metoden är att mäta blåstrycket med en uretrakateter och buktrycket med en kateter i ändtarmen. I samband med tryck–flödesmätningen görs också en cystometri, dvs trycken mäts samtidigt som blåsan fylls med vätska. För att både kunna fylla blåsan och mäta trycket måste man antingen använda en dubbellumenkateter eller två uretrakatetrar. I det senare fallet brukar fyllnadskatetern tas bort innan tryck–flödesmätningen under miktionen utförs. Den transuretrala katetern kan öka uretraresistansen, och för att ökningen ska vara minimal bör uretrakatetern inte vara grövre än 5 Ch. Undersökningen kan också göras med tre suprapubiska katetrar som läggs in med Seldingerteknik, två katetrar i blåsan och en extravasikalt. Tryckmätningen kan antingen göras med vätskeperfunderade katetrar och externa trycktransducere eller med mikrotipkatetrar. Mikrotipkatetrarna har utmärkta dynamiska egenskaper, men de har nackdelarna att de mäter kraften mot en yta, att de är benägna att registrera artefakter, att de inte har en känd referensnivå för trycket och att de är dyra. Flödesmätningen görs med någon av metoderna beskrivna i Kapitel 4.3 om flödesmätning. Den vanligaste metoden att utvärdera tryck–flödesmätningen är att se på det maximala flödet och detrusorstrycket vid maximalt flöde. Högt flöde och lågt tryck innebär normal resistans. Lågt flöde och högt tryck innebär att det finns avflödeshinder vilket även högt flöde och högt tryck kan göra. Lågt flöde och lågt till normalt tryck innebär att blåsan är svag.

Faktaruta 4.2.1 Tryck–flödesmätning.

Metod

- Blåstrycksmätning med uretra- eller suprapubisk kateter.
- Buktrycksmätning med rektal- eller suprapubisk extravasikal kateter.
- Detrusortrycket, blåsans eget tryck, beräknas genom subtraktion av buktrycket från blåstrycket.
- Samtidig mätning av urinflödet.
- De mest använda parametrarna är det maximala flödet, $Q_{\max}$, detrusortrycket vid maximalt flöde, $P_{\det Q_{\max}}$, och det lägsta detrusortrycket med flöde, $P_{\det \text{minvoid}}$. Det sista trycket sammanfaller oftast med trycket då flödet upphör, $P_{\det \text{clos}}$.
- För att bestämma resistansen görs tidskurvorna av tryck och flöde om till en tidsloop i ett tryck–flödesdiagram.

Metoder för resistansbeskrivning

Indelning i resistansgrupper

- Indelning i 3 grupper enligt ICS: obstruktion, obestämbär, normal [4].
- Indelning i 3 grupper enligt Abrams-Griffiths: obstruktion, obestämbär, normal [5]. Gränsen obestämbär–normal vid lägre tryck än i ICS-diagrammet.
- Indelning i 7 grupper enligt Schäfers lin-PURR-modell [6]. Grupp II är ungefär lika med obestämbär i ICS-diagrammet.

En-parametermodeller

- Bladder Outlet Obstruction Index, BOOI, kallas även AG-nummer; $BOOI = P_{\det Q_{\max}} - 2 * Q_{\max}$ [7]. Värdet mellan 20 och 40 cm H_2O motsvarar den obestämbara gruppen i ICS-diagrammet.
- URA beräknas på liknande sätt men sambandet mellan tryck och flöde beskrivs med en andragsgradskurva istället för en rät linje. $URA > 29$ cm H_2O motsvarar ungefär obstruktion i ICS-diagrammet [8].
- Detrusor Adjusted Mean PURR (Passive Urethral Resistance Relation) Factor, DAMPF enligt Schäfer [3]. Värdet över ungefär 41 cm H_2O motsvarar obstruktion enligt ICS.
- Innan ovanstående metoder kom användes $P_{\det Q_{\max}}$ som ett resistansmått.

Två-parametermodeller

- Relationen mellan tryck och flöde är en linje som beskrivs med en parameter för trycknivån, oftast skärningen med flödesaxeln, och en för lutningen. Linjer med olika krökning har använts men numera anses en rät linje vara tillfyllest [2,3].

Fördelar och nackdelar med tryck–flödesmätning

Fördelen med tryck–flödesmätning är att man mäter det som betraktas som den primära patofysiologiska förändringen vid prostataförstoring. Nackdelarna är att undersökningen är resurskrävande och att det är en invasiv undersökning som kan kompliceras med urinvägsinfektion. Dessutom varierar resistansen relativt mycket hos normala män. Detta leder till att det finns en relativt stor obestämbär zon där undersökningarna inte blir konklusiva. I den obestämbara zonen finns både män utan symtom med hög resistans och män med avflödeshinder som från början haft låg resistans.

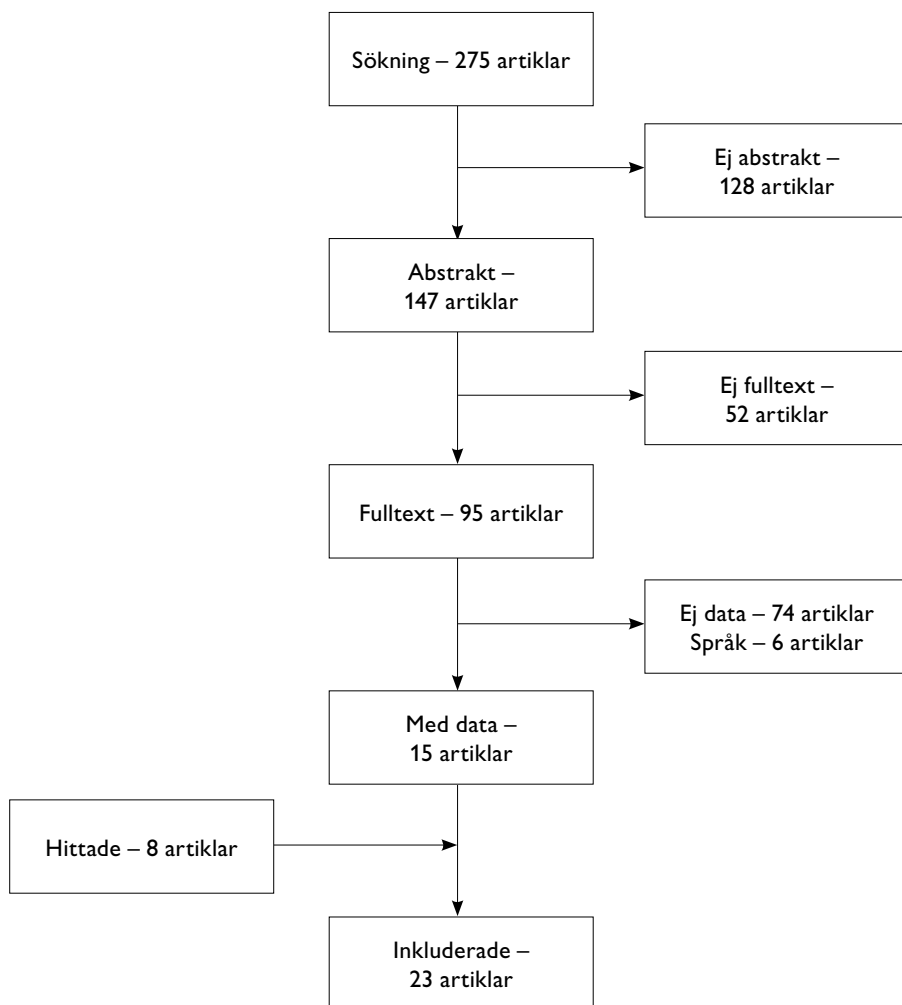
4.2.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Hur stor är den intraindividuell variationen för resistansmått och detrusortryck?
- Hur stor är intra- och interbedömarvariationen för resistansmått och detrusortryck?
- Hur bra kan resistansmått och $P_{detQ_{max}}$ förutsäga behandlingsresultat?

4.2.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.2.1.



Figur 4.2.1 Flödesschema över litteratursökningen och urval av studier.

4.2.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Inkluderade studier visas i Tabell 4.2.1 och en mer fullständig tabell finns i Bilaga 1. Tolv studier har inkluderats. I sju av dessa studier studerade man systematiska skillnader mellan flera mätningar vid samma undersökning [9–15] och i tre studier studerade man systematiska skillnader mellan mätningar utförda vid olika tillfällen [9,10,16]. Intraindividuell variation skattades med SD i sex studier [13–18] och med andra metoder i tre studier [11,12,19]. Variationen mellan olika bedömare studerades i två studier [13,20] och variationen inom samma bedömare i en studie [20]. I samtliga studier undersöktes män med LUTS eller LUTS tydande på BPO. Antalet patienter var i tio studier 84–216 och 22 respektive 25 i de övriga. Studiekvaliteten har bedömts som måttlig för alla studierna. I många fall saknas uppgift om exklusionskriterier och om undersökningarna har bedömts oberoende av varandra. Det man inte kan bedöma vid granskningen är kvaliteten på själva tryck–flödesmätningarna. När det gäller studier av reliabiliteten bör undersökningarna vara väl utförda och bedömda eftersom studierna gjorts där man har varit speciellt intresserad av urodynamik.

Tryck–flödesmätningarna är utförda med både transuretral och suprapubisk teknik. Man har också använt både externa trycktransducers och mikrotipkatetrar.

Tabell 4.2.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet och systematiska fel vid tryck-flödesmätning. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Eri et al, 2001 [9] Norway	Moderate 84 men	Randomised study, moderate to severe symptoms, prostate volume >30 ml, $Q_{\max}$ <12 ml/s, residual urine <300 ml, $PdetQ_{\max}$ >45 cm H ₂ O, mean age 69.8 years SD 5.8	Not stated	Within session AG-number 10.7 cm H ₂ O and 19.2% lower at 2nd measurement. Long term no change
Hansen et al, 1997 [15] Denmark	Moderate 110 men	Men submitted due to LUTS, urodynamic study, 43–88 years	Not stated	SD $Q_{\max}$ 3.3, $PdetQ_{\max}$ 13.1, 2nd measurement $Q_{\max}$ ns lower, $PdetQ_{\max}$ sign 2.8 cm H ₂ O lower
Hansen et al, 1999 [10] Denmark	Moderate 22 men	Men with LUTS, 58–81 years	Not stated	$PdetQ_{\max}$ 9 and 6 cm H ₂ O lower within session, $Q_{\max}$ and between sessions ns
Hashim et al, 2007 [11] Multinational	Moderate 114 men	Drug trial, LUTS suggestive of BOO, IPSS >11, $Q_{\max}$ <12 ml/s, prostate volume >30 ml, 51–84 years	Residual urine >250 ml, PSA <1.5 or >10.0, previous surgery, acute urinary retention, urethral manipulation or drug treatment short time before study	Intraclass Correlation Coefficient BOOI 0.76, BCI 0.75. BOOI 4.6 and BCI 8.0 lower at 2nd measurement
Kortmann et al, 2000 [20] Multinational	Moderate 200 men	Pretreatment pressure-flow studies	Not stated	SD AG-number intraexam 10.0, inter-examin 3.7, combined 10.7 cm H ₂ O

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.1 fortsättning

Author, year reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Kranse et al, 2003 [17] The Netherlands	Moderate 131 men	Unselected males performing pressure-flow studies	Not stated	SD $Q_{\max}$ 2.0 ml/s, Pdet $Q_{\max}$ 8.9, BOOI 9.7, W20 1.85
Madsen et al, 1995 [18] USA	Moderate 25 men	Symptoms of BPH, screening for drug trial	Not stated	SD $Q_{\max}$ 1.44, Pdet $Q_{\max}$ 8.84
Rosier et al, 1995 [19] The Netherlands	Moderate 91 men	Untreated BPH patients or evaluation after treatment	Not stated	Mean absolute diff $Q_{\max}$ 1.2; Pdet $Q_{\max}$ 10.2; URA 5.8
Sonke et al, 2000 [16] The Netherlands	Moderate 89 men	LUTS suggestive of BOO, living in neighborhood	Medication, severe problems during first examination	AG-number intraindi- vidual SD 14, URA 7, Pdet $Q_{\max}$ 12 cmH ₂ O and $Q_{\max}$ 2 ml/s
Tammela et al, 1999 [13] Multi- national	Moderate 216 men	LUTS due to benign prostatic enlargement	Previous LUT disease except BPE, previous treatment	SD Pdet $Q_{\max}$ 10.6; 12.5; 14.5%. 2nd and 3rd measu- rement sign lower Pdet $Q_{\max}$. Interobser- ver 0.92; 0.94; 0.96
Witjes et al, 1996 [12] The Netherlands	Moderate 178 men	Consecutive patients with LUTS and BPH managed with watchful waiting, 64 years SD 8	Not stated	Mean absolute dif- ference $Q_{\max}$ 2.3, Pdet $Q_{\max}$ 15.6, URA 7. Pdet $Q_{\max}$ sign lower at 2nd measu- rement, 3.7 cm H ₂ O, $Q_{\max}$ and URA ns
Valentini et al, 2005 [14] France, Canada, USA	Moderate 71 men	BPH, TURP or drug trial, 45–86 years	Voided volume <100 ml, $Q_{\max}$ <2 ml/s, urethral cath- eter falling out	AG-number 3 cm H ₂ O lower at 2nd measurement. SD 13.7 cm H ₂ O

BCI = bladder contractility index; BOO = bladder outlet obstruction; BPE = benign prostatic enlargement; BPH = benign prostatic hyperplasia; IPSS = international prostate symptom score; LUTS = lower urinary tract symptoms; PSA = prostate-specific antigen; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; TURP = transurethral resection of the prostate; URA = urethral resistance factor

Redovisning av resultat

Det var inte någon systematisk skillnad på resistansen, detrusortrycket eller $Q_{\max}$ vid undersökning med några veckors eller månaders mellanrum [9,10,16]. Samtliga studier som jämförde den första och andra miktionen vid samma undersökning fann lägre resistans och lägre detrusortryck vid den andra miktionen [9–15]. Skillnaden var 3–9 cm H_2O och i en studie 11 procent. I en studie fann man ytterligare lägre tryck vid den tredje miktionen.

Intraindividuell variation har mätts som SD i absoluta tal i fem studier [14–18], som SD i procent i en studie [13], som absolut medelskillnad i två studier [12,19] och som "intraclass correlation coefficient" i en studie [11]. Intraindividuell SD för $P_{\det}Q_{\max}$ var 9–13 cm H_2O , AG-nummer 10–14 cm H_2O och för $Q_{\max}$ 1,4–3,3 ml/s. Intrabedömarvariationen för AG-nummer var i en studie $SD=10$ cm H_2O [20]. Interbedömarvariation var i samma studie $SD=3,7$ cm H_2O . Mätt med korrelationskoefficient var interbedömarvariationen i en annan studie 0,92–0,96 [13].

Tabell 4.2.2 Inkluderade studier avseende förmågan att förutsäga behandlingsresultat. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Ball et al, 1986 [30] UK	84 men TURP or open operation 5 years earlier, flow and pressure-flow measurements	1 man Not stated
Gotoh et al, 1999 [22] Japan	74 men TURP, subjective symptoms, $Q_{\max}$ <15 ml/s, 50–86 years	Not stated Neurogenic bladder

4.2.6 Studier avseende behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

I 11 studier har man undersökt om tryck–flödesmätning kan förutsäga behandlingsresultat (Tabell 4.2.2). I åtta studier angavs LR-värden, eller så kunde de räknas ut [22–28]. I en studie angavs korrelationen mellan resistans och behandlingsresultat [29] och i två studier kunde resultatet inte kvantifieras på något av dessa sätt [30,31]. I två studier ingick 277 respektive 400 män och i de andra 37–100. I sju studier var behandlingen TURP/operation [22,23,25,28–31] och i vardera en studie var behandlingen TURP vid KAD [32], TUMT [26], alfablockad [27] och exspektans [24]. Studiekvaliteten har i samtliga fall bedömts som medelhög. I vissa fall saknas uppgift om bortfall och exklusionskriterier, sannolikt därför att man endast inkluderat patienter med data. I inget fall är det angivet att tryck–flödesmätningarna har bedömts utan kunskap om behandlingsresultatet.

Pressure-flow study	Reference test	Results	Study quality Comments
Standard technique	Subjectively better after surgery	Significantly lower PdetQ _{max} in men with poor result, 53 vs 101 cm H ₂ O	Moderate
Transurethral, 6+8 Ch catheter, rectal balloon, Menuet Urodynamic System, Dantec, Schäfer obstruction grade and contractility, values read manually	Subjective outcome 6–8 weeks after TURP	LR+ 0.74 LR– 0.85	Moderate Too short follow-up

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Ignjatovic, 1997 [31] Yugoslavia	48 men Moderate–severe symptoms, enlarged prostate, TURP	Not stated Not stated
Javle et al, 1998 [23] UK	55 men TURP, IPSS >12, $Q_{\max}$ <13 ml/s, residual urine 60–300 ml, 55–85 years	2 men Prostate cancer, PSA >4, previous surgery, neuro-genic bladder
Knutson et al, 2001 [24] Sweden	37 men Patients with low resistans accepting watchful waiting and patients with moderate–severe obstruction electing watchful waiting	0 men Not stated
Kuo et al, 1993 [25] Taiwan	400 men Diagnosis of BPH and operated, with and without a catheter, 45–96 years (TURP 335, Open op 16, TUIP 49) (202 cystometry, 146 voiding pressure)	Not stated Not stated
Radomski et al, 1995 [32] Canada	50 men Acute urinary retention, 50–85 years	0 men Chronic retention, neurologic disease, suspicion of prostate cancer, previous prostatic surgery

Pressure-flow study	Reference test	Results	Study quality Comments
Transurethral 9 or 6 Ch catheter	IPSS <8 after TURP	With pressure-flow criteria as indication 90% success compared to 86% with IPSS+ $Q_{\max}$ and 63% with conventional criteria	Moderate Obstruction not defined
5 + 8 Ch urethral catheters, rectal balloon catheter, Schäfer obstruction grade and contractility	Improvement after TURP: IPSS <50% and/or <7, $Q_{\max}$ >50% and >15 ml/s, PVR >50% and <60 ml	LR+ 3.12 LR- 0.38	Moderate Short follow-up
Classification with DAMPF, otherwise not described	No new treatment during watchful waiting	DAMPF >42 LR+ 2.6 LR- 0.37 DAMPF >65 LR+ 4.9 LR- 0.70	Moderate
Infusion rate 50 ml/s, included Urethral Pressure Profile	Outcome of surgery; patient satisfied with voiding condition, improved irritative symptoms and $Q_{\max}$ >15 ml/s	LR+ 1.20 LR- 0.57	Moderate Wide definition of obstruction and high prevalence
Within 2 weeks after retention	Voiding without catheter post-operatively after TURP	LR+ 1.4 LR- 0.59	Moderate

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.2.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Rodrigues et al, 2001 [29] Brazil	277 men TURP, symptoms suggestive of obstruction, worsening at clinical follow-up or following drug treatment, 51–91 years	40 men Not stated
Tanaka et al, 2006 [28] Japan	92 men LUTS/PH considered appropriate candidates for TURP, age >50 years	Not stated Prostate cancer, urinary retention, previous prostatic surgery
Tubaro et al, 1995 [26] Europe	100 men Low-effect TUMT, Madsen-Iversen score >7, $Q_{\max}$ <15 ml/s, residual urine <300 ml, bilobar prostatic enlargement, >45 years	Not stated Prostate or bladder cancer, neurogenic bladder, pelvic metallic implant, pacemaker, bladder stone, stricture, prostate length <35 mm, pelvic surgery, hemostatic disorder
Turner et al, 1998 [27] USA	50 men Alfa-blocker treatment, LUTS presumed to be caused by BPH, IPSS >9	6 men Previous surgery, prostate cancer, stricture, finasteride within 6 months, alpha-blocker within 1 month

BPH = benign prostatic hyperplasia; IPSS = international prostate symptom score; PSA = prostate-specific antigen; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; TUMT = transurethral microwave thermotherapy; TURP = transurethral resection of the prostate

Pressure-flow study	Reference test	Results	Study quality Comments
Transurethral with peridural catheter, groups according to PdetQ _{max} performed day before surgery without influencing treatment decision	Change in IPSS and bother question after TURP	Correlation 0,9 calculated on group means	Moderate Almost no improvement if PdetQ _{max} < 40 cm H ₂ O
18 gauge suprapubic catheter, rectal balloon catheter, filling with Foley catheter	Outcome of TURP according to Homma; symptom, bother question and Q _{max}	LR+ 1.02–1.83 LR– 0.38–0.88	Moderate
Curves read manually by two examiners	Improvement after TUMT: Madsen-Iversen score > 50%; Q _{max} > 3 ml/s	Evaluation with IPSS LR+ 3,3 LR– 0,45 Evaluation with Q _{max} LR+ 14,8 LR– 0,15	Moderate Cut-off was constrictive vs compressive obstruction which selects low Q _{max} . Diagnostic accuracy with Q _{max} is therefore over-estimated
Transurethral 8 Ch catheter, 14 Ch rectal catheter, AG-number	Outcome of doxazosin treatment: IPSS > 50% improvement	LR+ 0.88 LR– 1.4	Moderate Treatment with low effect

Redovisning av resultat

Resultaten sammanfattas i Tabell 4.2.2 och mer fullständiga tabeller finns i Bilaga 1. Vid förutsägelse av utfallet för operation var resultatet heterogent. LR+ och LR– var 3,1 respektive 0,38 i en studie [23] samt 0,74–1,83 respektive 0,38–0,88 i de tre övriga [22,25,28]. I en studie var korrelationen mellan resistansgrupp enligt Schäfer och förbättringen av IPSS 0,90 [29]. Denna korrelationskoefficient är beräknad på medelvärden för grupper, så den visar att det finns ett samband mellan resistans och behandlingsresultat men den diagnostiska förmågan kan inte kvantifieras. I studierna av Ball och medarbetare och Ignjatovic blev resultatet bättre vid obstruktion, men LR-värden kan inte beräknas [30,31]. Tryck–flödesmätning hade mycket låg förmåga att förutsäga kateterfrihet efter operation i en studie [32], men möjligheten att påvisa prediktiv förmåga var liten pga hög frekvens av kateterfrihet. Vid förutsägelse av resultatet vid lågeffekt-TUMT var LR+ 3,3 och LR– 0,45 för värdering med IPSS [26]. De väsentligt bättre värdena för utvärdering med maximalt flöde innebär sannolikt en överskattning av den prediktiva förmågan eftersom cut-offmetoden selekterar fram patienter med mycket lågt flöde. Vid exspektans var LR+ 2,6 och LR– 0,37 för ett lyckat resultat (låg resistans och fortsatt exspektans) [24].

4.2.7 Diskussion

När flera miktationer görs vid samma undersökning blir resistansen och detrusortrycket i genomsnitt 4–5 cm H₂O lägre vid den andra miktationen jämfört med den första. Egentligen borde man korrigera för denna systematiska skillnad. En anledning till att detta inte görs kan vara att den intraindividuela variationen är stor i förhållande till skillnaden. Den intraindividuela variationen för PdetQ_{max} och resistans mätt som AG-nummer är drygt 10 cm H₂O. Denna variation är så stor att resistansen hos en person kan klassificeras som normal respektive

som obstruktion vid två olika miktationer. För att minska variationen av klassificeringen av patienterna är det viktigt att mäta flera miktationer. Variationen är så stor att det kan ha påverkat resultatet av den här granskningen, en så stor andel av patienterna kan vara felklassificerade att tryck–flödesmätning förefaller ha sämre prediktiv förmåga än vad den egentligen har. Något förvånande var att variationen vid bedömning av samma undersökning av samma bedömare var så stor som $SD=10 \text{ cm H}_2\text{O}$. En förklaring kan vara svårigheten att bedöma vad $P_{det}Q_{max}$ ska vara när ungefär samma maximala flöde uppnås under en längre period eller vid flera tillfällen under miktationen. Andra svårigheter kan vara att bedöma vad som är artefakter (falskt höga eller låga mätvärden) och om vissa delar av kurvan inte ska användas pga att slutmuskeln inte är helt relaxerad.

Av sju studier som utvärderade tryck–flödesmätning före operation talade tre för förbättrade resultat efter operation [23,29,30]. I den enda studien där effekten kunde kvantifieras var den liten till måttlig [23]. I en av de studier som talade för obetydlig nytta av tryck–flödesmätning gjordes utvärderingen redan 4–6 veckor efter operationen vilket sannolikt är för tidigt [22]. Dels kan man fortfarande ha irritativa besvär efter operationen och dels har de som får en tillfällig förbättring av operationen inte hunnit få sin försämring. I en studie av lågeffekt-TUMT fann man bättre behandlingsresultat vid konstriktiv obstruktion (den flödesreglerande zonen kan inte öppnas till stor tvärsnittsytta) jämfört med dem som inte hade obstruktion eller hade kompressiv obstruktion (den flödesreglerande zonen öppnas vid högre tryck än normalt) [26]. Detta resultat kom man sannolikt fram till i en efteranalys, och resultatet behöver bekräftas i prospektiva studier. I en studie kunde tryck–flödesmätning inte förutsäga resultatet av alfablockad [27]. En förklaring kan vara att alfablockad inte är en tillräckligt effektiv behandlingsmetod, för många av dem som har obstruktion upplever inte tillräcklig förbättring.

Referenser

1. Griffiths DJ. The mechanics of the urethra and of micturition. *Br J Urol* 1973;45:497-507.
2. Spångberg A, Teriö, H, Engberg A, Ask P. . Quantification of urethral function based on Griffith's model of flow through elastic tubes. *Neurourol Urodyn* 1989;8:29-52.
3. Schäfer W. Urethral resistance? Urodynamic concepts of physiological and pathological bladder outlet function during voiding. *Neurourol Urodyn* 1985;4: 161-201.
4. Griffiths D, Hofner K, van Mastrigt R, Rollema HJ, Spångberg A, Gleason D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance, and urethral obstruction. International Continence Society Subcommittee on Standardization of Terminology of Pressure-Flow Studies. *Neurourol Urodyn* 1997;16:1-18.
5. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol* 1979;51:129-34.
6. Schäfer W. Analysis of bladder-outlet function with the linearized passive urethral resistance relation, linPURR, and a disease-specific approach for grading obstruction: from complex to simple. *World J Urol* 1995;13:47-58.
7. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int* 1999;84:14-5.
8. Griffiths D, van Mastrigt, R, Bosch, R. Quantification of urethral resistance and bladder function during voiding, with special reference to the effects of prostate size reduction on urethral obstruction due to benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 1989;8:17-27.
9. Eri LM, Wessel N, Berge V. Test-retest variation of pressure flow parameters in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2001;165:1188-92.
10. Hansen F, Olsen L, Atan A, Nordling J. Pressure-flow studies: short-time repeatability. *Neurourol Urodyn* 1999;18:205-14.
11. Hashim H, Elhilali M, Bjerkklund Johansen TE, Abrams P. The immediate and 6-mo reproducibility of pressure-flow studies in men with benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2007;52:1186-93.
12. Witjes WP, de Wildt MJ, Rosier PF, Caris CT, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Variability of clinical and pressure-flow study variables after 6 months of watchful waiting in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. *J Urol* 1996;156:1026-34.
13. Tammela TL, Schäfer W, Barrett DM, Abrams P, Hedlund H, Rollema HJ, et al. Repeated pressure-flow studies in the evaluation of bladder outlet obstruction due to benign prostatic enlargement. Finasteride Urodynamics Study Group. *Neurourol Urodyn* 1999;18:17-24.
14. Valentini FA, Griffiths DJ, Zimmern PE, Besson GR, Nelson PP. [Quantification of bladder-outlet obstruction in males:

standard method vs VBN method]. *Ann Readapt Med Phys* 2005;48:11-9.

15. Hansen F, Olsen L, Atan A, Jakobsen H, Nordling J. Pressure-flow studies: an evaluation of within-testing reproducibility--validity of the measured parameters. *Neurourol Urodyn* 1997;16:521-32.

16. Sonke GS, Kortmann BB, Verbeek AL, Kiemeny LA, Debruyne FM, de La Rosette JJ. Variability of pressure-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2000;19:637-51; discussion 651-6.

17. Kranse R, van Mastrigt R. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. *Urology* 2003;61:930-4; discussion 934-5.

18. Madsen FA, Rhodes PR, Bruskewitz RC. Reproducibility of pressure-flow variables in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46:816-20.

19. Rosier PF, de la Rosette JJ, Koldewijn EL, Debruyne FM, Wijkstra H. Variability of pressure-flow analysis parameters in repeated cystometry in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;153:1520-5.

20. Kortmann BB, Sonke GS, Wijkstra H, Nordling J, Kallestrup E, Holm NR, et al. Intra- and inter-investigator variation in the analysis of pressure-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Neurourol Urodyn* 2000;19:221-32.

21. Hansen MV, Zdanowski A. The use of a simple home flow test as a quality indicator for male patients treated for lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction. *Eur Urol* 1997;32:34-8.

22. Gotoh M, Yoshikawa Y, Kondo AS, Kondo A, Ono Y, Ohshima S. Prognostic value of pressure-flow study in surgical treatment of benign prostatic obstruction. *World J Urol* 1999;17:274-8.

23. Javle P, Jenkins SA, Machin DG, Parsons KF. Grading of benign prostatic obstruction can predict the outcome of transurethral prostatectomy. *J Urol* 1998;160:1713-7.

24. Knutson T, Schäfer W, Fall M, Pettersson S, Dahlstrand C. Can urodynamic assessment of outflow obstruction predict outcome from watchful waiting?--A four-year follow-up study. *Scand J Urol Nephrol* 2001;35:463-9.

25. Kuo HC, Chang SC, Hsu T. Predictive factors for successful surgical outcome of benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1993;24:12-9.

26. Tubaro A, Carter SS, de la Rosette J, Hofner K, Trucchi A, Ogden C, et al. The prediction of clinical outcome from transurethral microwave thermotherapy by pressure-flow analysis: a European multicenter study *J Urol* 1995;153:1526-30.

27. Turner CD, Kuznetsov D, Contreras BA, Gerber GS. Use of novel urodynamic parameters, detrusor contraction duration and detrusor contraction index, in men with lower urinary tract symptoms. *Tech Urol* 1998;4:136-40.

28. Tanaka Y, Masumori N, Itoh N, Furuya S, Ogura H, Tsukamoto T. Is the short-term outcome of transurethral resection of the prostate affected by preoperative degree of bladder outlet obstruction, status of detrusor contractility or detrusor overactivity? *Int J Urol* 2006;13:1398-404.

29. Rodrigues P, Lucon AM, Freire GC, Arap S. Urodynamic pressure flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001;165:499-502.
30. Ball AJ, Smith PJ. Urodynamic factors in relation to outcome of prostatectomy. *Urology* 1986;28:256-8.
31. Ignjatovic I. Prediction of unfavourable symptomatic outcome of transurethral prostatectomy in patients with the relative indication for operation. *Int Urol Nephrol* 1997;29:653-60.
32. Radomski SB, Herschorn S, Naglie G. Acute urinary retention in men: a comparison of voiding and nonvoiding patients after prostatectomy. *J Urol* 1995;153:685-8.

4.3 Flödesmätning

4.3.1 Sammanfattning av resultat

- Den slumpmässiga variationen för registrering av maximalt flöde för en och samma individ är stor (vid 10 ml/s är 95% konfidensintervall cirka $\pm 4,4$ ml/s och vid 20 ml/s ungefär dubbelt så stort).
- Variationen mellan bedömare är stor (95% konfidensintervall ± 5 ml/s). I en studie har man undersökt hur en och samma bedömare klassificerat samma flödeskurva, och även då var variationen stor (kappa 0,4).
- En mätning av maximalt flöde har liten förmåga att diagnostisera avflödeshinder (LR+ 2 och LR– 0,5). Att använda medelvärdet av flera mätningar förbättrar den diagnostiska förmågan.
- Det går inte att avgöra om maximalt flöde kan förutsäga resultatet vid behandling med TURP eller TUMT. Resultaten är motstridiga.

Kommentarer

Bedömningen ovan gäller selekterade patientgrupper och selekterade frågeställningar. Mer allmänt sett har flödesmätning ett stort värde för flera patientgrupper, bl a för att fastställa om urineringen är normal eller inte. Osäkerheten i en bestämning av maximalt flöde är så stor att flera mätningar behövs. För att uppnå precisionen $\pm 2,5$ ml/s behövs tre mätningar. En stor del av variationen mellan och för samma bedömare är onödig, och bör vara relativt lätt att minska genom att förbättra och diskutera kriterierna för hur man ska skatta maximalt flöde. Sannolikheten för avflödeshinder ökar ju lägre det maximala flödet är. Om man i nya studier skattar LR för avflödeshinder för t ex $Q_{\max}$ lägre än 5, 5–8, 8–10, 10–12, 12–15 och över 15 ml/s skulle man få en bättre kvantitativ bedömning av hur stor sannolikheten för avflödeshinder är. Dessa LR-värden skulle också kunna kombineras med andra undersökningsresultat och i vissa fall skulle man potentiellt kunna avgöra med non-invasiv utredning om avflödeshinder sannolikt föreligger eller inte föreligger.

4.3.2 Introduktion

På 1950-talet fick man tillgång till elektronisk apparatur som gjorde det lättare att mäta urinflödet under miktionen [1]. Parallellt med att TURP infördes och antalet behandlingar av BPO ökade under 1960- och 1970-talen blev flödesmätning en rutinmetod i diagnostiken. De metoder för flödesmätning som bedöms i det här avsnittet är de där man får en flödeskurva för hela miktionen. Om flödeskurvan är regelbunden och har en topp eller plåtå kan man utgå från att patienten har en normal miktionsreflex. Ett lågt flöde bör bero på en svag blåsa eller avflödeshinder. Om flödet är fluktuerande eller intermittent kan patienten ha neurogen blåsrubbing, och man behöver då ofta komplettera utredningen med urodynamik. På flödeskurvan kan man utvärdera flera olika parametrar det maximala flödet, medelflödet och andra, som t ex tid till maximalt flöde eller tid från maximalt flöde till slutet av miktionen [2]. Här utvärderar vi endast det maximala flödet, $Q_{\max}$, vilket är den parameter man oftast funnit vara mest värdefull och den som blivit allmänt accepterad.

Allmän beskrivning av flödesmätning

Det maximala flödet är starkt beroende av tömd volym, varför båda måste mätas. Det finns också nomogram framtagna där man kan få fram ett av volymen oberoende maximalt flöde, t ex som en standarddeviation eller ett standardiserat flöde vid en viss volym [3,4]. I majoriteten av studierna används inte dessa nomogram, utan man brukar i stället använda regeln att det maximala flödet endast används om den tömda volymen är över 125 eller över 150 ml. Vid volymer under cirka 150 ml ökar det maximala flödet kraftigt med ökande tömda volymer. Över denna volym ökar inte det maximala flödet så mycket, men det finns en skillnad på så sätt att personer med låg flödeskapacitet inte ökar sitt maximala flöde vid större volymer, medan personer med hög flödeskapacitet kan få ett påtagligt högre maximalt flöde. Vid flödesmätning med modern digital apparatur får man automatiskt ett värde på det maximala flödet utskrivet. Det är viktigt att inte lita på detta värde utan istället läsa av den utskrivna kurvan [5]. Det finns flera typer av artefakter (missvisande mätvärden pga fel i utrustningen eller störningar i mät-situationen) som gör att det utskrivna värdet kan vara för högt (Fakta-ruta 4.3.1).

Faktaruta 4.3.1 Tryck–flödesmätning.

Mätprinciper

- Roterande skiva med konstant hastighet. Effekten som går åt för att accelerera urinen till periferihastigheten är proportionell mot flödet. Flödet integreras för att ge volymen.
- Magnetisk flödesgivare. Genom tyngdkraften rinner urinen ur uppsamlingskärlet genom en flödesgivare. Flödet integreras för att ge volymen.
- Viktmätning. Vikten av uppsamlingskärlet mäts kontinuerligt. Viktkurvan deriveras för att ge flödesvärdet.
- Nivåmätning i cylindriskt uppsamlingskärl. Kapacitansen i två metallplattor påverkas av om det är luft eller urin mellan plattorna. Tömd volym mäts och volymkurvan deriveras för att ge flödesvärdet.

Hemflödesmätning

- Bärbar flödesmätare som patienten får låna hem för att göra upprepade mätningar. Används inte mycket pga kostnader och krånglig logistik. Utveckling av nya modeller pågår.

Signalbehandling

- Flödet i urinstrålen kommer droppvis och den primära mätsignalen är mycket oregelbunden varför alla flödesmätare filtrerar signalen.

Normalvärden för det maximala flödet, $Q_{\max}$

- Säkra värden saknas eftersom definition av normal saknas. Man brukar räkna med: yngre män över 15 ml/s, äldre män över 10 ml/s, över 80 år ned till 6 ml/s.

Vanliga orsaker till missvisande mätvärden (artefakter)

- Uppsamlingskärlet eller flödesmätaren stöts till. Bifasiska, för högt $Q_{\max}$.
- Urin hamnar utanför uppsamlingstratten. För lågt $Q_{\max}$.
- Sfinkterkontraktioner under miktionen, patienten rör sig eller försöker förhindra att urinen hamnar utanför tratten. Fluktuerande kurva, eventuellt för lågt $Q_{\max}$.
- Oförmåga att starta en vanlig blåskontraktion beroende på: ej tillräckligt kissnödig, för liten volym i blåsan eller stress pga mottagningsbesöket. Fluktuerande kurva och lågt $Q_{\max}$.
- Miktionen startas med en pågående spontan detrusorkontraktion och aktivt kontraherad sfinkter som plötsligt relaxeras. För högt $Q_{\max}$.
- Pendlingsartefakt. Strålens träffpunkt på uppsamlingstratten flyttas under miktionen. För högt $Q_{\max}$ om strålen närmas centrum.
- Elektroniskt brus. För högt $Q_{\max}$.
- För kraftig filtrering. Eventuellt för lågt $Q_{\max}$.

Det maximala flödet kan mätas med enkla mekaniska flödesmätare, men dessa metoder har hittills inte fått någon större användning. Vid tömning i ett uppsamlingskärl med ett begränsat avflöde blir den maximala nivån i uppsamlingskärl beroende av det maximala flödet. Man kan också ha ett uppsamlingskärl med en serie utlopp på olika avstånd från botten. Det högsta utloppet som hade avrinning är ett mått på det maximala flödet. Att mäta tiden det tar att tömma en viss mängd urin, vanligen 100 ml, är också en typ av flödesmätning. Dessa metoder beskrivs i avsnittet om tidsmiktion.

Fördelar och nackdelar med flödesmätning

Flödesmätare är relativt dyra och finns på urologmottagningar och hos privatpraktiserande urologer men inte på vårdcentraler. Flödesmätningen är non-invasiv och har inte några komplikationsrisker. Undersökningen fångar i regel upp patienter med onormal miktionsreflex eftersom dessa har fluktuerande eller intermittent flöde. Får man en normalformad kurva med maximalt flöde över cirka 15 ml/s är det sannolikt att miktionen är normal. Om det maximala flödet är mindre än cirka 10 ml/s är det sannolikt att miktionen är onormal, men det är en nackdel att man inte genom flödesmätningen kan avgöra om problemet är en svag blåsa eller ett avflödeshinder. För maximala flöden mellan cirka 10 och 15 ml/s blir osäkerheten större: patienten kan då ha en svag blåsa, avflödeshinder eller ha normal miktion. För att få en bedömbart flödesmätning ska den tömda volymen helst vara mer än 150 ml. Eftersom man eftersträvar att göra hela utredningen vid ett besök har man bara ett tillfälle på sig att få en bra mätning. Ofta misslyckas man att få tillräckligt stor tömd volym, dels pga att det ingår i sjukdomsbilden att inte kunna tömma stora volymer och dels pga att patienterna är spända vid besöket och har svårt att avgöra om blåsan är tillräckligt full.

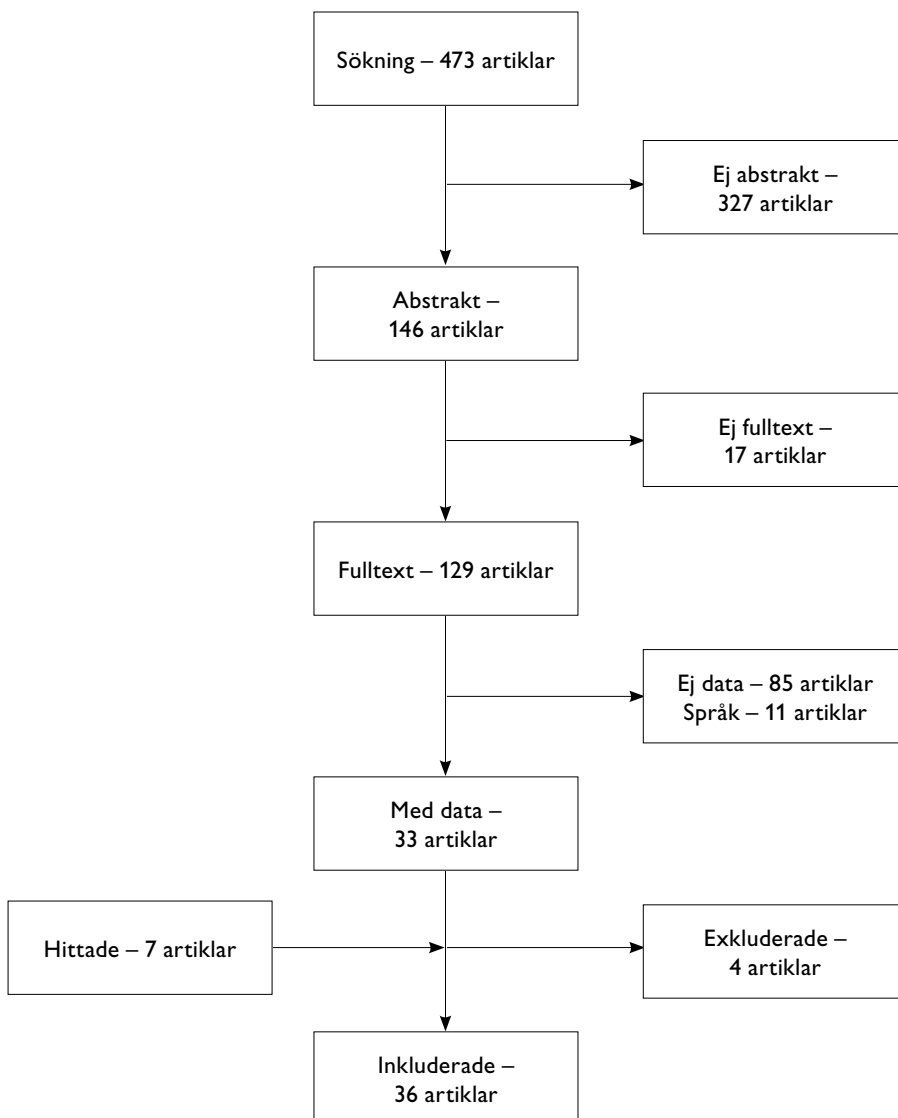
4.3.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Hur stor är den intraindividuela variationen för $Q_{\max}$?
- Hur stor är variationen mellan olika bedömare för $Q_{\max}$?
- Hur stor är variationen för en och samma bedömare för $Q_{\max}$?
- Hur väl kan $Q_{\max}$ diagnostisera BPO?
- Hur väl kan $Q_{\max}$ förutsäga behandlingsresultat?

4.3.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.3.1.



Figur 4.3.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

4.3.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Inkluderade studier visas i Tabell 4.3.1 och en mer fullständig tabell finns i Bilaga 1. I sju studier har man bedömt intraindividuell variation av $Q_{\max}$ [6–12], i en studie variationen i $Q_{\max}$ mellan olika bedömare [13] och i en studie samstämmighet mellan och inom samma bedömare när det gäller att klassificera en mätning som normal [14]. Tre studier gjordes på placebogrupper i läkemedelsstudier [6,9,10], tre på patienter med LUTS tydande på BPO [8,11,12] och den sista på slumpmässigt utvalda män utan miktionsbesvär [7]. Den intraindividella variationen är positivt korrelerad till $Q_{\max}$. Detta har man bara tagit hänsyn till i en av studierna. Eftersom lågt $Q_{\max}$ har varit ett inklusionskriterium i de flesta studierna kan man utgå från att SD bör vara underskattad. I fyra av studierna var antalet män 200–300 och i de övriga 26 respektive 58. Flödesmätningarna är antingen utförda som enstaka mätningar vid olika tillfällen med två eller få mätningar per individ eller som hemflödesmätningar då man bedömt cirka 12 mätningar per individ. Studiekvalitet och metodbeskrivning varierar mycket. Flödesmätningarna är oftast utförda med roterande skiva (UroDyn 1000) eller hemflödesmätare och i några fall har man inte angivit typen av flödesmätare. I ungefär hälften av studierna har man bestämt $Q_{\max}$ visuellt och korregerat för artefakter, i övriga studier saknas beskrivning av förfarandet.

Tabell 4.3.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Barry et al, 1995, [6] USA	Moderate 300 men	Placebo group of finasteride study, LUTS, enlarged prostate, $Q_{\max} < 15$ ml/s, voided volume > 150 ml, residual urine < 350 ml	Evidence of prostate cancer, infection, prostatitis, neurogenic bladder	SD_{intraind} 2.8 ml/s
Folkestad et al, 2004, [7] Sweden	Moderate	Random sample from general population, 26–76 years	Voiding problems, practical difficulties to perform home flow measurements	< 55 years all vol SD 4.0 same vol 3.2, non-parametric -9.0 to 7.0 ; -6.2 to 5.0 . > 55 years 2.8; 2.2; -6.5 to 5.0 ; -4.3 to 4.3
Itoh et al, 2006, [8] Japan	Moderate 13 men of 206 + 13	50–88 years, LUTS, completed examinations	Prostate cancer, stricture, other lower urinary tract diseases	$r = 0,812$ Spearman rank correlation
Jepsen et al, 1998 [9] USA	Moderate 300 men	The placebo group of a finasteride study, LUTS, enlarged prostate, $Q_{\max} < 15$ ml/s, voided volume > 150 ml, residual urine < 350 ml	Elevated creatinine or liver enzymes, severe allergy, previous surgery, drug or alcohol abuse, prostate cancer, stricture, infection, neurologic disorder	Difference between two measurements Range about -5 to 6 ml/s
Matzkin et al, 1993 [10] USA	Moderate 26 men	Placebo group in drug trial, 56–79 years, prostatism, prostate size > 30 g, $Q_{\max} < 15$ ml/s	Prostate cancer, serious neurological disease, stricture	SD_{intraind} 2.0 ml/s

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.1 fortsättning

Author, year, reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Sonke et al, 1999 [11] The Netherlands	Moderate 212 men, 2 544 flows	LUTS suggestive of BOO or bladder dysfunction, mean age 62.1 SD 8.7 years	Previous treatment, not able to handle the portable flowmeter	SD _{intraind} 2.4 ml/s at Q _{max} 10 ml/s
Sonke et al, 2002 [12] The Netherlands	High 208 men	Men with LUTS examined with home flowmeter	None	SD _{intraind} 1.5 ml/s
van de Beek et al, 1997 [14] The Netherlands	High 21 men + 4 duplicates	21 randomly selected flow curves	Not relevant	Normal? Interobserver kappa 0.41 Intraobserver 79% same evaluation
Witjes et al, 2002 [13] The Netherlands	High 223 men, 1 147 flows	Randomly chosen patients from a randomised trial	None	SD _{interobs} 2.1–3.0 ml/s

BOO = bladder outlet obstruction; LUTS = lower urinary tract symptoms; Q_{max} = maximum flow rate; SD = standard deviation

Redovisning av resultat

I fem studier har man angivit intraindividuell SD eller värden så att denna kunnat beräknas [6,7,10–12]. Studierna är relativt samstämmiga och medianvärdet för studierna är cirka 2,2 ml/s. I en ytterligare studie har man endast i en figur visat skillnaderna mellan mätning 1 och 2, och denna visar en jämförbar intraindividuell variation [9]. I två studier har man studerat den intraindividulla variationen vid samma tömda volym [7,12]. Intraindividuell SD blir då marginellt lägre än vad den är för olika volymer. En förklaring till att variationen inte minskar mer

kan vara att sambandet mellan $Q_{\max}$ och tömd volym varierar mycket mellan individer [12]. I en studie har man studerat variationen i $Q_{\max}$ mellan olika bedömare [13]. SD vid parvis jämförelse av tre bedömare var 2,1–3,0 ml/s. I en annan studie fick flera bedömare granska 21 olika flödeskurvor, där fyra av dem dessutom återkom en gång utan deras vetenskap [14]. Både amplitud och kurvform bedömdes. Författarna konkluderade att både variationen mellan och inom bedömare var relativt stor (Tabell 4.3.1).

4.3.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet

Beskrivning av studierna

Tjugosju studier har inkluderats (Tabell 4.3.2). Tretton studier har studerat förmågan att diagnostisera avflödeshinder där resultatet kan presenteras med LR-värden [15–27], fyra presenterar sambandet mellan resistans och flödet med korrelationskoefficient [28–31] och en på annat sätt [32]. I nio studier studerades förmågan att förutsäga behandlingsresultat eller progress av sjukdomen, i två av dessa anges resultatet som LR-värden [33,34] och i sju på andra sätt [35–41]. Fyra studier har exkluderats av följande orsaker: delar av resultatbeskrivningen är svår att förstå [42], referensmetoden är klinisk diagnos av avflödeshinder [43,44] och beskrivning av referensgruppen med lågt $Q_{\max}$ saknas [45]. Patienterna i studierna hade vanligtvis LUTS eller LUTS tydande på BPO, men en studie utfördes på friska försökspersoner [16]. Flertalet studier hade 100–300 patienter, i två studier var antalet patienter 4 325 [41] respektive 1 272 [23]. I många studier har viss behandling eller att vissa undersökningar funnits varit ett krav, varför bortfall ofta inte har kommenterats. Inte i någon av studierna har man angivit att bedömningen av flödesmätningen och tryck-flödesmätningen har gjorts oberoende av varandra. I relativt många studier är flödesmätningen inte beskriven. Att man inte vet vilken flödesmätare som använts spelar inte så stor roll eftersom alla mätare bör ha tillfredsställande prestanda. Det är mer bekymmersamt att man endast i enstaka studier har angivit att kurvorna har avlästs manuellt. Det finns en risk att både flödesmätningen och tryck-flödesmätningen kan ha kvalitetsbrister.

Tabell 4.3.2 Inkluderade studier avseende flödesmättnings (Q_{max}) förmåga att diagnostisera avflödeshinder och förutsäga behandlingsresultat. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Abrams, 1977 [35] Great Britain	53 (33+20) men TURP or retropubic prostatectomy, benign histology	Not stated Prostate cancer, stricture, previous urological or pelvic surgery
Boci et al, 1999 [15] Sweden	25 men Symptomatic BPH, 54–82 years	1 no pressure-flow Prostate cancer, stricture, previous urological or pelvic surgery
Botker-Rasmussen et al, 1999 [16] Denmark	29 Volunteers, no LUTS when interviewed carefully, age 51–85	Not stated Past or present urological complaints
Caffarel et al, 2008 [17] Great Britain	95 Pressure-flow study, attendees at a LUTS clinic, performed flow measurement and at least 2 of IPSS, IPSS bother question, PSA and postvoid residual urine	45 Voided volume at flow measurement <150 ml, performed less than 2 IPSS, IPSS bother question, PSA and PVR
Comiter et al, 1996 [18] USA	205 Adult men with LUTS performing multiple video-urodynamics, Q_{max} , piso or MUPP gradient not missing, mean age 68.3 years	Not stated Bladder cancer, hematuria, spinal cord injury, Parkinson's disease, multiple sclerosis

Flow measurement	Reference test	Results	Study quality Comments
E.M.T. 435, Elema-Schönander, M. 81 Mingograf recorder, Voided volume not stated, visual inspection	Subjective outcome, symptom score, $Q_{\max}$ postoperatively	Mean $Q_{\max}$ preop: All 8.0 ml/s Unimproved symptom score 11.0 ml/s Unimproved $Q_{\max}$ 10.5 ml/s differences sign	Moderate
Office UFS 1005, NEC, portable flowmeter PUF5 2000, MMS, manually read curves	Pressure-flow, 5 Ch urethral and 12 Ch rectal catheters, Lin-PURR. Unobstructed DAMPF <56 cm H ₂ O	10 ml/s LR+ infinit LR- 0.59 14 ml/s LR+ 3.50 LR- 0.00 Correlation -0.62	Moderate Mean $Q_{\max}$ of home flow rates analysed Pearson correlation coefficient
Urodyn 1000, Dantec, standing	5 Ch transurethral catheter, saline, 50 ml/min, Menuet or DISA URO-system 21F16 2100, Dantec or Urodyn 1000, Dantec, Abrams-Griffiths nomogram	10 ml/s LR+ infinite LR- 0.67 15 ml/s LR+ 1.05 LR- 0.53	Moderate
Voided volume >150 ml	According to Good Urodynamic Practise	BOOI 20 cm H ₂ O LR+ 1.5 LR- 0.27 BOOI 40 cm H ₂ O LR+ 2.8 LR- 0.37	Moderate
Standing, cut-off value 12 ml/s	Filling with radiocontrast, micturitional urethral pressure profile, 10 Ch triple lumen catheter, gradient >10 cm H ₂ O obstructed	LR+ 3.0 LR- 0.30 -0.48 Pearson correlation coefficient	Moderate

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
D'Ancona et al, 1999 [36] The Netherlands	247 men Treatment with TUMT, >45 years, PV >30 ml, Madsen SS >7, Q _{max} <15 ml/s, PVR <350 ml	At least 26 men Neurogenic disorders, pro- static cancer, earlier surgery, indwelling catheter, median lobe
Dib et al, 2008 [19] Brazil	50 LUTS, diabetes, age 47–86 years	0 Prostate cancer, bladder stones or tumour, previous surgery, renal failure, pelvic radiation, neurological disease
Dorflinger et al, 1986 [37] USA	84 men TURP, indication om non-urody- namic data, 50–91 years	30 men Prostate cancer, prostatic or pelvic surgery, serious neurologic or psychiatric disease. Stricture and infection temporarily excluded
DuBeau et al, 1998 [20] USA	111 men LUTS patients, community- dwelling or institutional older men, >51 years	12 incomplete data Gross hematuria, urinary retention, inability to void, prostate or bladder cancer, stricture, neurologic disorder, dementia
Hansen et al, 1997 [38] Sweden	172 men Treatment with TURP (110) or TUMT (62)	Not stated None

Flow measurement	Reference test	Results	Study quality Comments
Voided volume >100 ml, otherwise not described	Improvement after TUMT in either IPSS, $Q_{\max}$ or LinPURR	OR 1.14 for poor $Q_{\max}$ response, ns. Multiple regr $Q_{\max}$ only prognostic for flow rate response and not when LinPURR is included in analysis	Moderate
$Q_{\max}$, method not described	Pressure-flow study, according to ICS, Schäfer grade ≥ 2 obstructed	10 ml/s LR+ 5.2 LR- 0.48 12 ml/s LR+ 4.7 LR- 0.35 15 ml/s LR+ 1.7 LR- 0.33	Moderate Wide definition of obstruction, only diabetics
Not described	8.3 Ch urethral and 18 Ch rectal catheter, water, resistance = $P_{\det}/Q_{\max}^2$. Subjective outcome graded 1–5	No sign difference in outcomes, 100 (<7) and 84% (>7) better or much better	Moderate Why not cut-off at 10.5 ml/s?
Not described, $Q_{\max}$ was read manually	Micturitional urethral pressure profile (>10 cm H ₂ O pressure drop obstructed) corroborated by pressure-flow	10 ml/s LR+ 1.96 LR- 0.62	Moderate An algorithm with $Q_{\max}$, age and PVR much better
Dantec Urodyn 2000, patients not voiding >100 ml excluded, manual reading not stated	Outcome after TURP or TUMT 2 questions: much better–much worse, treatment still needed	Correlation 0.07	Moderate Spearman correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Hong et al, 2003 [39] South Korea	437 LUTS, diagnosis of BPH, medica- tion at least 3 months	Not stated Prostate cancer, previous sur- gery, other condition affecting urinary tract, severe disease
Ignjatovic, 1997 [40] Yugoslavia	48 LUTS, enlarged prostate, candi- date for TURP	Not stated Not stated
Ko et al, 1995 [28] Canada	121 Symptoms of prostatism, 67.9 years	18 Not stated
Kranse et al, 2002 [32] The Netherlands	131 men Performed pressure-flow study and had a free flow rate perfor- med before	42 no free flow None
Kuo et al, 1993 [34] Taiwan	400 Diagnosis of BPH and operated, with and without a catheter, 45–96 years (TURP 335, Open op 16, TUIP 49) (flow measure- ment 217)	Not stated Not stated
Kuo, 1999 [21] Taiwan	324 men LUTS, 45–88 years, prostate volume <60 ml	Not stated Acute urinary retention, neuropathy, diabetes, acute infection, previous TURP

Flow measurement	Reference test	Results	Study quality
			Comments
$Q_{\max}$, Dantec Urolyn 1000	Not satisfied with continuing medical therapy, surgery	Multivariate Hazard ratio 0.97 ns	Moderate Age, IPSS and prostate volume sign
Strong desire to void, 2 measurements and the highest value selected	Transurethral examination with a 9 Ch double lumen catheter or two 6 Ch catheters, Schäfer nomogram	Low $Q_{\max}$ sign better outcome	Moderate
$Q_{\max}$, method not described	Pressure-flow study, 8 Ch transurethral catheter, manual reading, Schäfer grade	0.17 Pearson correlation coefficient	Moderate
Dantec 1000 with 5 Hz low pass filter	Pressure-flow, same flowmeter, 0,6 s time lag, obstruction according to ICS	Cut-off 15.1 ml/s 21% of pressure-flow studies can be avoided, 5% of obstruction may be missed	Moderate
$Q_{\max}$ and flow pattern were evaluated	Patient satisfied with voiding condition, improved irritative symptoms and $Q_{\max} > 15$ ml/s	10 ml/s LR+ 2.18 LR- 0.39 15 ml/s LR+ ; 1.35 LR- 0.12	Moderate
Highest of free flow rate and flow rate during pressure-flow study. Not described	Pressure-flow, first 7 Ch transurethral catheter which was changed to suprapubic, 10 Ch rectal balloon, video, EMG, 20% urographin in saline. Obstruction if $P_{\det}Q_{\max} > 50$ cm H ₂ O and $Q_{\max} < 15$ ml/s, if low pressure and low $Q_{\max}$ video	10 ml/s LR+ 1.62 LR- 0.60 15 ml/s LR+ 1.26 LR- 0.47 Correlation -0.28	Moderate Wide definition of obstruction. Pearson correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Marya et al, 1992 [33] India	500 Men scheduled for abdominal, perineal or scrotal surgery, 51–76 years	0 Not stated
Reynard et al, 1996 [22] Great Britain	165 men LUTS suggestive of BPO, 50–84 years	8 no pressure-flow Diabetes, infection, Previous surgery, evidence of prostate cancer, medication
Reynard et al, 1998 [23] Europe and Asia	1 272 men LUTS, BPE, >45 (45–88) years	81 no flow, 339 no pressure- flow Prostate cancer, neurological disease, diabetes, previous surgery, medication

Flow measurement	Reference test	Results	Study quality Comments
DISA 2100 Uro-system, voided volume >150 ml	Postoperative (scro-tal, lower abdomen) retention	6 ml/s LR+ infinite LR- 0.88 10 ml/s LR+ 5.6 LR- 0.71 15 ml/s LR+ 1.25 LR- 0.15	Moderate
Dantec Urodyn 1000, visual inspection, 4 flows, 17 patients only 3	Pressure-flow, Dantec Menuet or Dantec 5500, 1.1 mm outer diameter urethral catheter, saline ICS normal + equivocal = unobstructed	8 ml/s LR+ 11.09 LR- 0.83 10 ml/s LR+ 6.04 LR- 0.65 12 ml/s LR+ 4.32 LR- 0.51 15 ml/s LR+ 2.07 LR- 0.37	Moderate Calculations for best $Q_{\max}$ of 3 flows. Figures for best of 1, 3 or 4 in paper. Mean $Q_{\max}$ increased for every flow
0–3 flows, not described	Pressure-flow, not described, Schäfer grade 0–2 unobstructed	10 ml/s LR+ 1.56 LR- 0.76 15 ml/s LR+ 1.32 LR- 0.49 Correlation -0.3, age-corrected -0.29, volume-corrected -0.2 to -0.25	Moderate Spearman correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Schacterle et al, 1996 [24] USA	134 men Adult males referred for urodynamics	Not stated Neurological disease
Schou et al, 1993 [25] Denmark	54 Referral for BPH, urodynamic investigation, 38–88 years	4 Diagnosis of other disease than BPH
Slawin et al, 2006 [41] USA	4 325 3 randomised dutasteride trials, moderate–severe LUTS, prostate volume >30 ml, PSA 1.5–10 ng/ml, >50 years	Not stated Not stated
Steele et al, 2000 [26] USA	204 men Men with LUTS, mean age 66.7, SD 7.5 years	Not stated Previous treatment, neurolo- gic history, co-morbid disease, stricture, prostate cancer
van Venrooij et al, 1995 [27] The Netherlands	211 BPH symptoms, urodynamic study, 45–86 years	4 + 20% Not stated

Flow measurement	Reference test	Results	Study quality Comments
Not described	Micturitional urethral pressure profile, <10 cm H ₂ O unobstructed	10 ml/s LR+ 3.25 LR- 0.47 15 ml/s LR+ 1.60 LR- 0.24 Correlation -0.45	Moderate Pearson correlation coefficient
Q _{max} , method not described	Pressure-flow study, Dantec Urolynx 5500, 3.5 Ch suprapubic catheter, rectal balloon, Abrams-Griffiths diagram	10 ml/s LR+ 3.29 LR- 0.43 15 ml/s LR+ 1.61 LR- 0.31	Moderate
Q _{max} , method not described	Acute urinary retention or BPH-related surgery	Multivariate Hazard ratio 0.60 (0.50-0.73) sign	Moderate IPSS ns, BII, earlier alfabloker, PV, PSA, Q _{max} , dutasteride sign i multivariatana-lys. Q _{max} most important
Not described	Pressure-flow, transurethral catheter 7 Ch, ICS criteria, equivocal classified by slope	10 ml/s LR+ 1.83 LR- 0.45	Moderate
Q _{max} , voided volume >150 ml	Pressure-flow, 5 Ch transurethral and 14 Ch rectal catheters, Schäfer grade, >1 obstructed	10 ml/s LR+ 1.14 LR- 0.90 12 ml/s LR+ 1.47 LR- 0.64 15 ml/s LR+ 1.37 LR- 0.43	Values calculated from figure. Wide definition of obstruction

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.3.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
van Venrooij et al, 1996 [29] The Netherlands	196 men Men with prostatism, >50 years, pressure-flow study performed when evaluation suggested BOO, reliable pressure-flow relation, Flow with VV >150 ml	Not stated Cystometric bladder capacity, PVR, TRUL not performed
van Venrooij et al, 2004 [30] The Netherlands	160 men LUTS, 50–85 years, all examina- tions, voided volume >150 ml, reliable pressure-flow relation- ship	Not stated According to International Consensus Committee
Vesely et al, 2003 [31] Sweden	153 men LUTS and suspected BOO	Not stated Neurogenic bladder, positive ice water test

BOO = bladder outlet obstruction; BPH = benign prostatic hyperplasia; Hz = herz; IPSS = international prostate symptom score; LinPURR = linear passive urethral resistance relation; LR = likelihood ratio; LUTS = lower urinary tract symptoms; MUPP = mic-turitional urethral pressure profile; PVR = post-void residual urine; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; TRUL = transurethral microwave thermotherapy of lower urinary tract symptoms; TUMT = transurethral microwave thermotherapy; TURP = transurethral resection of the prostate

Redovisning av resultat

LR-värden för att diagnostisera avflödeshinder har beräknats i 13 studier [15–27]. Medianvärdena för de 11 studier som använt gränsvärdet 10 ml/s var LR+ 3,2 och LR– 0,60, för de fem studier som använt gränsvärdet 12 ml/s LR+ 3,0 och LR– 0,37 samt för de nio studier som använt gränsvär-det 15 ml/s LR+ 1,6 och LR– 0,37. I de studier som man använt medel-värdet av många hemflödesmätningar [15] eller medelvärdet av fyra eller tre mätningar [22] tenderade LR-värdena att vara något bättre. Detta kan bero på att den diagnostiska förmågan förbättras om slumpvaria-tionen minskas. Varken 10 eller 15 ml/s är det bästa valet av gränsvärde. Använder man bara ett gränsvärde är det optimala valet cirka 12 ml/s.

Flow measurement	Reference test	Results	Study quality Comments
Not described, voided volume >150 ml	Pressure-flow, 5 Ch urethral and 14 Ch rectal catheter, saline	Correlation Pearson –0.37 Kendall –0.22	Moderate Kendall correlation coefficient
Not described	Obstruction according to AG-number, URA and Schäfer grade. Execution not described	Correlation AG-number –0,41 URA –0,48 Schäfer grade –0,43	Moderate Kendall correlation coefficient
Not described Mean $Q_{\max}$ of home flow rates analysed	Pressure-flow, UroDyn UD2000, MMS, obstruction according to DAMPF. Execution not described	Correlation –0.41	Moderate Pearson correlation coefficient

I studierna där man har angivit korrelationen mellan $Q_{\max}$ och olika variabler för resistans varierade korrelationskoefficienten mellan 0,17 (motsvarar ungefär LR+ 1,3 och LR– 0,77) och 0,62 (motsvarar ungefär LR+ 2,3 och LR– 0,43) med medianvärde 0,41 (motsvarar ungefär LR+ 1,8 och LR– 0,56) [28–30,46].

Kuo och medarbetare erhöll värdena LR+ 2,2 och LR– 0,12 när de utvärderade det maximala flödets förmåga att förutsäga operationsresultat [34]. Övriga studier visade heterogena resultat, två studier [35,40] fann bättre behandlingsresultat vid lågt flöde medan fyra studier [36–39] inte fann någon skillnad. I två andra studier kunde lågt flöde till viss del

förutsäga urinretention efter operation [33] och misslyckad läkemedelsbehandling [41].

4.3.7 Diskussion

Använder man ett gränsvärde på $Q_{\max}$ för att skilja på normal resistans och avflödeshinder bör detta vara ungefär 12 ml/s. Vid ett maximalt flöde på 12 ml/s är den intraindividuela variationen cirka ± 5 ml/s. Om man vid första mätningen av $Q_{\max}$ får ett värde som är större än 17 ml/s eller mindre än 7 ml/s räcker det med denna mätning för att avgöra om patientens sanna medelvärde ligger över eller under gränsen. Ju närmare gränsen 12 ml/s patientens flödesvärde ligger desto fler mätningar behövs det. För patienter med medelvärde av $Q_{\max}$ mellan 10 och 14 ml/s behövs det ett orealistiskt stort antal mätningar (om man inte använder hemflödesmätare) för att man säkert ska kunna säga att det sanna medelvärdet är över eller under 12 ml/s.

LR+ för en enstaka mätning av $Q_{\max}$ är cirka 2 och LR– cirka 0,5. De två studier som gjordes med medelvärdet av flera mätningar visade klart bättre värden. Även om man använder medelvärdet av många mätningar är värdena på LR-värden sådana att man kan säga att flödesmätning ensamt inte kan diagnostisera avflödeshinder. Om det är möjligt med non-invasiva metoder behöver flera sådana kombineras. Studierna som beräknat korrelationen mellan $Q_{\max}$ och resistans stöder riktigheten i presenterade likelihood ratio-värden. Nyttan av flödesmätning går att öka om man i stället för att klassificera $Q_{\max}$ enbart som högt eller lågt bedömer det mer kvantitativt. Sådana värden finns inte i litteraturen, men egentligen bör en patient som har maximalt flöde 7 ml/s få en högre LR+ än en patient som har maximalt flöde 9 ml/s. Motsvarande gäller förstås också LR– och patienter som har maximalt flöde 15 respektive 17 ml/s.

Referenser

1. von Garrelts B. Analysis of micturition. A new method of recording the voiding of the bladder *Acta Chir Scand* 1956;112:326-40.
2. Rollema H. Uroflowmetry in males. Reference values and clinical application in benign prostatic hypertrophy 1981. Thesis. Groningen, The Netherlands, Drukkerij van Denderen BV. 1981.
3. Haylen BT, Ashby D, Sutherst JR, Frazer MI, West CR. Maximum and average urine flow rates in normal male and female populations--the Liverpool nomograms. *Br J Urol* 1989;64:30-8.
4. Siroky MB, Olsson CA, Krane RJ. The flow rate nomogram: I. Development. *J Urol* 1979;122:665-8.
5. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spångberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002;21:261-74.
6. Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, Walker-Corkery ES, Binkowitz BS, Cockett AT, et al. Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Outcomes Study Group. *J Urol* 1995;153:99-103.
7. Folkestad B, Spångberg A. Timed micturition and maximum urinary flow rate in randomly selected symptom-free males. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:136-42.
8. Itoh H, Kojima M, Okihara K, Ukimura O, Ushijima S, Kawauchi A, et al. Significant relationship of time-dependent uroflowmetric parameters to lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. *Int J Urol* 2006;13:1058-65.
9. Jepsen JV, Levenson G, Bruskewitz RC. Variability in urinary flow rate and prostate volume: an investigation using the placebo arm of a drug trial. *J Urol* 1998;160:1689-94.
10. Matzkin H, van der Zwaag R, Chen Y, Patterson LA, Braf Z, Soloway MS. How reliable is a single measurement of urinary flow in the diagnosis of obstruction in benign prostatic hyperplasia? *Br J Urol* 1993;72:181-6.
11. Sonke GS, Kiemeny LA, Verbeek AL, Kortmann BB, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Low reproducibility of maximum urinary flow rate determined by portable flowmetry. *Neurourol Urodyn* 1999;18:183-91.
12. Sonke GS, Robertson C, Verbeek AL, Witjes WP, de la Rosette JJ, Kiemeny LA. A method for estimating within-patient variability in maximal urinary flow rate adjusted for voided volume. *Urology* 2002;59:368-72.
13. Witjes WP, de la Rosette JJ, van den Berg-Segers A, Colongo D, Koch G, Zlotta AR, et al. Computerised assessment of maximum urinary flow: an efficient, consistent and valid approach. *Eur Urol* 2002;41:206-13; discussion 213.
14. Van de Beek C, Stoevelaar HJ, McDonnell J, Nijs HG, Casparie AF, Janknegt RA. Interpretation of uroflowmetry curves by urologists. *J Urol* 1997;157:164-8.

15. Boci R, Fall M, Walden M, Knutson T, Dahlstrand C. Home uroflowmetry: improved accuracy in outflow assessment. *Neurourol Urodyn* 1999;18:25-32.
16. Botker-Rasmussen I, Bagi P, Jorgensen JB. Is bladder outlet obstruction normal in elderly men without lower urinary tract symptoms? *Neurourol Urodyn* 1999;18:545-51; discussion 551-2.
17. Caffarel J, Griffiths C, Pickard R, Robson W, Drinnan M. Modeling the clinical assessment of men with suspected obstructed voiding using Bayes' Theorem. *Neurourol Urodyn* 2008;27:797-801.
18. Comiter CV, Sullivan MP, Schacterle RS, Yalla SV. Prediction of prostatic obstruction with a combination of isometric detrusor contraction pressure and maximum urinary flow rate. *Urology* 1996;48:723-9; discussion 729-30.
19. Dib PT, Trigo-Rocha F, Gomes CM, Srougi M. Urodynamic evaluation in diabetic patients with prostate enlargement and lower urinary tract symptoms. *Urol Int* 2008;80:378-82.
20. DuBeau CE, Yalla SV, Resnick NM. Improving the utility of urine flow rate to exclude outlet obstruction in men with voiding symptoms. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:1118-24.
21. Kuo HC. Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflowmetry. *Urology* 1999;54:90-6.
22. Reynard JM, Peters TJ, Lim C, Abrams P. The value of multiple free-flow studies in men with lower urinary tract symptoms. *Br J Urol* 1996;77:813-8.
23. Reynard JM, Yang Q, Donovan JL, Peters TJ, Schafer W, de la Rosette JJ, et al. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *Br J Urol* 1998;82:619-23.
24. Schacterle RS, Sullivan MP, Yalla SV. Combinations of maximum urinary flow rate and American Urological Association symptom index that are more specific for identifying obstructive and non-obstructive prostatism. *Neurourol Urodyn* 1996;15:459-70; discussion 470-2.
25. Schou J, Poulsen AL, Nordling J. The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosing uro-dynamic infravesical obstruction in BPH. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:489-92.
26. Steele GS, Sullivan MP, Sleep DJ, Yalla SV. Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2000;164:344-8.
27. van Venrooij GE, Boon TA, de Gier RP. International prostate symptom score and quality of life assessment versus urodynamic parameters in men with benign prostatic hyperplasia symptoms. *J Urol* 1995;153:1516-9.
28. Ko DS, Fenster HN, Chambers K, Sullivan LD, Jens M, Goldenberg SL. The correlation of multichannel urodynamic pressure-flow studies and American Urological Association symptom index in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;154:396-8.
29. van Venrooij GE, Boon TA. The value of symptom score, quality of life score, maximal urinary flow rate, re-

sidual volume and prostate size for the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: a urodynamic analysis. *J Urol* 1996;155:2014-8.

30. van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. Noninvasive assessment of prostatic obstruction in elderly men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;63:476-80.

31. Vesely S, Knutson T, Fall M, Damber JE, Dahlstrand C. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms: reliability of commonly measured parameters and the role of idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2003;22:301-5.

32. Kranse R, Mastrigt R. Pre-selection of patients for pressure-flow analysis based on the maximum flow rate. *Eur Urol* 2002;42:506-15.

33. Marya SK, Garg P, Gupta AK. Prediction of postoperative retention in elderly patients undergoing nonprostatic surgery by preoperative uroflowmetry. *Urol Int* 1992;48:307-9.

34. Kuo HC, Chang SC, Hsu T. Predictive factors for successful surgical outcome of benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1993;24:12-9.

35. Abrams PH. Prostatism and prostatectomy: the value of urine flow rate measurement in the preoperative assessment for operation. *J Urol* 1977;117:70-1.

36. D'Ancona FC, Francis EA, Hendriks JC, Debruyne FM, De La Rosette JJ. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment

outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:98-105.

37. Dorfliinger T, Bruskewitz R, Jensen KM, Iversen P, Madsen PO. Predictive value of low maximum flow rate in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1986;27:569-73.

38. Hansen MV, Zdanowski A. The use of a simple home flow test as a quality indicator for male patients treated for lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction. *Eur Urol* 1997;32:34-8.

39. Hong S, Ko WJ, Kim SI, Chung BH. Identification of baseline clinical factors which predict medical treatment failure of benign prostatic hyperplasia: an observational cohort study. *Eur Urol* 2003;44:94-9.

40. Ignjatovic I. Prediction of unfavourable symptomatic outcome of transurethral prostatectomy in patients with the relative indication for operation. *Int Urol Nephrol* 1997;29:653-60.

41. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG, Wilson T. Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006;67:84-8.

42. Aganovic D. The role of uroflowmetry in diagnosis of infravesical obstruction in the patients with benign prostatic enlargement. *Med Arh* 2004;58:109-11.

43. Anikwe RM. Urinary flow rate in benign prostatic hypertrophy. *Int Surg* 1976;61:109-11.

44. Lemma BE, Taye M, Hawando T, Bakke A. Clinical value of uroflowmetry in selected cases of bladder outlet

obstruction. *Ethiop Med J* 2004;42: 283-7.

45. Iversen P, Bruskewitz RC, Jensen KM, Madsen PO. Transurethral prostatic resection in the treatment of prostatism with high urinary flow. *J Urol* 1983;129:995-7.

46. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:322-8.

4.4 Tidsmiktion

4.4.1 Sammanfattning av resultat

- Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen för registrering av tidsmiktion för en och samma individ är (95% konfidensintervall för män under 55 år ± 4 s och män över 55 år ± 7 s).
- Tidsmiktion har en viss förmåga att diagnostisera lågt flöde (LR+ 1,7 och LR- 0,6). Det finns inga studier på tidsmiktions förmåga att diagnostisera avflödeshinder.
- Det går inte att avgöra om tidsmiktion kan förutsäga resultatet av behandling (för TURP och TUMT är LR cirka 1).

Kommentarer

Tidsmiktion har utvärderats mycket sparsamt i vetenskapliga studier. Frånvaron av evidens för att man har nytta av tidsmiktion ska inte ses som ett skäl att sluta utföra undersökningen. Det finns både klinisk erfarenhet och teoretiska argument som talar för att tidsmiktion ger liknande diagnostisk information som flödesmätning. Vid utförandet av tidsmiktioner gör patienten i regel 10–15 mätningar. Medelvärdet av dessa mätningar har sannolikt ett konfidensintervall som är ± 1 s eller mindre. Man får därigenom en precision som är bättre än precisionen för flödesmätning. Teoretiskt bör tidsmiktion ge ungefär samma information som $Q_{\max}$. Det är därför angeläget att göra studier för att skatta LR-värden för diagnos av avflödeshinder och för att förutsäga behandlingsresultat.

4.4.2 Introduktion

Tidsmiktion innebär att man mäter tiden det tar att tömma 100 ml. Metoden beskrevs första gången på 50-talet i Sverige [1]. I Sverige spreds metoden parallellt med flödesmätning när TURP infördes i större skala, men trots metodens fördelar har den inte fått fäste i andra länder. Att metoden endast används i Sverige samt att man där betraktat metoden som kostnadseffektiv och att den självklart ska användas har lett till att forskningen kring metoden är mycket begränsad.

Allmän beskrivning av tidsmiktion

Enligt originalbeskrivningen av tidsmiktion ska man föra in mätkärl i strålen efter att flödet ökat och mäta tiden under den ”bästa” delen av miktionen. För att förenkla metoden brukar man nu mäta tiden det tar att tömma de första 100 ml. Mätningarna utförs av patienten i hemmet och det behövs inte någon speciell utrustning. Man kan använda ett dl-graderat mått från köket och en klocka som visar sekunder. En mät-noggrannhet på 1–2 sekunder är tillfyllest. Patienterna uppmanas att göra minst tio mätningar. Normalvärdet är nio sekunder eller mindre för män under 55 år och 17 sekunder eller mindre för äldre män [2].

Fördelar och nackdelar med tidsmiktion

Metoden har inte några komplikationsrisker och det kostar nästan ingenting att göra mätningarna. Om man vet vilket problem patienten söker för kan instruktion och protokoll skickas ut i förväg så att patienten har med sig resultatet vid det första besöket. Tidsmiktion är mindre beroende av den tömda volymen än det maximala flödet vid flödesmätning. Förklaringen till detta är att det maximala flödet ofta uppnås när man tömt mer än 100 ml. Genom att patienten gör många mätningar kan man använda median- eller medelvärde vilket gör att den intraindividuela variationen blir liten. Det är få patienter som misslyckas med mätningarna eller som inte tycker att de kan utföra dem. Resultatet vid mätning av tidsmiktion är dock inte alltid konklusivt. Tidsmiktion mindre än 11–12 sekunder talar emot avflödeshinder. Man kan inte säkert utesluta svag blåsa eller neurogen blåsrubbning eftersom man inte kan se om flödet är fluktuerande eller intermittent. Tidsmiktion mer än cirka 16 sekunder talar starkt för svag blåsa eller avflödeshinder. Vid tider mellan cirka 12 och 16 sekunder kan patienten ha normal miktion, ha svag blåsa eller ha avflödeshinder.

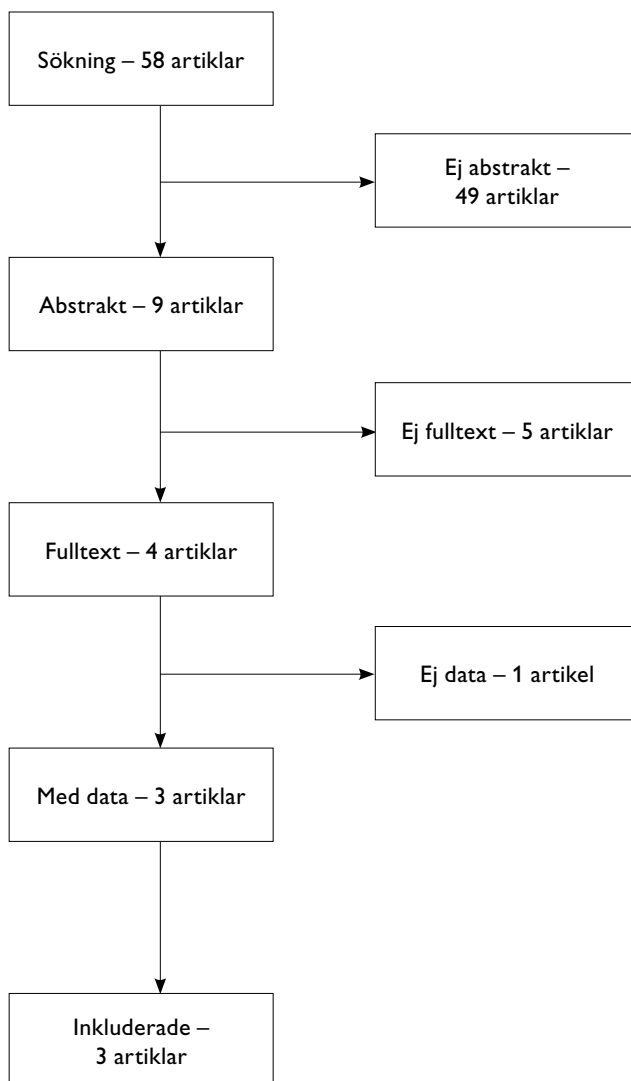
4.4.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Hur stor är den intraindividuela variationen för tidsmiktion?
- Hur väl kan tidsmiktion diagnostisera lågt $Q_{\max}$?
- Hur väl kan tidsmiktion diagnostisera BPO?
- Hur väl kan tidsmiktion förutsäga behandlingsresultat?

4.4.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.4.1.



Figur 4.4.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

Tabell 4.4.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Folkestad et al, 2004 [2] Sweden	Moderate	Random sample from general population, 26–76 years	Voiding problems, practical difficulties to perform home flow measurements	<55 years all vol SD 2.0 same vol 2.0, non-parametric –2.4 to 5.3; –2.4 to 5.0. >55 years 3.5; 2.9; –4.0 to 9.7; –4.0 to 6.5

SD = standard deviation

Tabell 4.4.2 Inkluderade studier avseende tidsmiktions förmåga att diagnostisera lågt flöde och förutsäga behandlingsresultat. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria	Timed micturition
Hansen et al, 1997 [5] Sweden	172 men 110 TURP 62 TUMT	Not stated Voided volume <100 ml	Asked to perform 10 measurements, mean used
Zdanowski et al, 1995 [4] Sweden	421 men Prostatism	92 no timed micturition, 262 or 189 no flow rate Neurologic disease, severe heart disease, suspicion prostate cancer, indwelling catheter	Asked to perform 10 measurements, mean used

TURP = transurethral resection of the prostate; TUMT = transurethral microwave thermotherapy; $Q_{\max}$ = maximum flow rate

4.4.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Endast en studie har skattat den intraindividella variationen (Tabell 4.4.1). Detta är en studie på 58 män slumpmässigt utvalda från populationen som också användes för att bestämma normalvärden [2]. De 58 männen var 23 procent av det ursprungliga samplet. I detta fall gjordes inte tidsmiktionerna manuellt på det vanliga sättet utan tidsmiktionerna mättes elektroniskt med en portabel flödesmätare. I en annan studie på samma försökspersoner konstaterades att personernas manuella mätningar var i genomsnitt 1,7 sekunder kortare än de mätningar de gjorde manuellt [2,3]. Ingen studie med data exkluderades.

Reference test	Results	Study quality Comments
Flow measurement, Urolyn 2000 Dantec, voided volume >100 ml, visual inspection not stated	Correlation Q _{max} 0.41 Outcome 0.04	Moderate Correlation with Q _{max} should probably be negative Q _{max} Pearson Outcome Spearman
Subjective outcome		
Flow measurement, not described	Correlation -0.36	Moderate Pearson correlation coefficient

Redovisning av resultat

Intraindividuell SD för alla volymer var 2,0 sekunder för män under 55 år och 3,5 sekunder för äldre män [2]. Denna skillnad beror sannolikt på att SD är proportionell mot värdet av tidsmiktionen och att de äldre männen hade längre tidsmiktioner. För män med LUTS som tyder på BPO bör SD 3,5 sekunder vara mest representativt. Patienterna gör inte en tidsmiktion utan uppmanas att göra minst 10 mätningar. Använder man medelvärdet av 12 mätningar blir SD 1 sekund istället för 3,5 sekunder.

4.4.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet

Beskrivning av studierna

Två studier från samma forskningsgrupp har inkluderats (Tabell 4.4.2). Inga studier med data har exkluderats. De inkluderade studierna omfattade 421 män med LUTS tydande på BPO [4] och 172 män som behandlades för förmodad BPO med TURP eller TUMT [5]. Studiekvaliteten har bedömts som medelhög. Tidsintervallet mellan undersökningarna har inte angivits men bör vara kort, förekomsten av verifikationsbias är oklar, man har inte angivit om flödeskurvor inspekterats visuellt och det är inte angivet om bedömningen av undersökningarna har gjorts oberoende av varandra.

Redovisning av resultat

Korrelationen mellan tidsmiktion och $Q_{\max}$ var $-0,36$ och $-0,41$ (Tabell 4.4.2) [4,5]. Korrelationen mellan tidsmiktion och subjektivt behandlingsresultat var $0,04$ (Tabell 4.4.2) [5].

4.4.7 Diskussion

Teoretiska skäl talar för att tidsmiktion och $Q_{\max}$ bör ge ungefär samma information, men det finns få empiriska resultat i studier som styrker detta. Studien av Hansen och Zdanowski visade dock förändringar av $Q_{\max}$ och tidsmiktion vid TURP och TUMT, vilket styrker att de mäter samma sak [5]. Korrelationen mellan $Q_{\max}$ och tidsmiktion var relativt svag, men detta förklaras till en del av att endast en flödesmätning med stor intraindividuell variation användes. Korrelationen mellan

tidsmiktion och subjektivt utfall av behandling var svag. Den blev något starkare om man bedömde TURP och TUMT var för sig, 0,11. Att korrelationen är svag kan vara sant, men den kan ha försvagats av att patienternas behandling skiljer sig åt, eller att alla patienter har haft för likartade mätvärden.

Referenser

1. Johanson B. Reconstruction of the male urethra in strictures. *Acta Chir Scand* 1953;Suppl 176:35.
2. Folkestad B, Spångberg A. Timed micturition and maximum urinary flow rate in randomly selected symptom-free males. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:136-42.
3. Folkestad B, Spångberg A. Validation of timed micturition-a comparison of flow rates measured at home manually and electronically. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:385-90. Corrigendum in: Bengt Folkestad, Anders Spångberg. Timed micturition. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(6):511-8.
4. Zdanowski A, Hansen MV. Pre treatment decision making in prostatism--a stochastic analysis based on the most used diagnostic tests. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:173-81.
5. Hansen MV, Zdanowski A. The use of a simple home flow test as a quality indicator for male patients treated for lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction. *Eur Urol* 1997;32:34-8.

4.5 Miktionslista

4.5.1 Sammanfattning av resultat

- Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen är för registrering av antalet urineringar på dagen, antalet urineringar på natten, antalet inkontinensepisoder eller tömd volym för en och samma individ (95% konfidensintervall för urineringar dagtid $\pm 2,7$, urineringar på natten eller antal inkontinensepisoder enligt Poissonfördelningen).
- Det går inte att avgöra om tömd volym har förmåga att diagnostisera avflödeshinder (LR+ 1,4 och LR– 0,7).

Kommentarer

Bedömningen ovan gäller en selekterad patientgrupp och en selekterad frågeställning. Mer allmänt sett har miktionslistan stort värde för flera patientgrupper, bl a för att fastställa urinmängder under dagen och natten samt om urineringen är normal eller inte. Det är oklart hur många dagar man behöver föra miktionslista. Sannolikt behöver den föras under minst två dagar. Erfarenheten talar för att man har nytta av att mäta dygns-mängden urin, registrera antalet miktionser och mäta tömda volymer. Få studier är utförda på patienter med BPO eller LUTS som tyder på BPO. Fler studier som studerar miktionslistan för dessa patientgrupper behövs.

4.5.2 Introduktion

Med miktionslista menas här att patienten under minst ett dygn skriver upp klockslag och tömd volym för alla miktionser. Denna lista kompletteras ibland med dryckesintag, läckagemätning och/eller upplevda symtom, men sådana tillägg utvärderas inte här. Miktionslistan är en enkel metod för att objektivisera upplevda symtom av täta miktionser och tömning av små volymer vid urineringen. Trots detta har miktionslistan först på senare tid kommit i mer allmänt bruk. På 1980-talet började den användas vid diagnostiken av inkontinens och på 1990-talet tog användningen fart bl a i samband med att man förstod att många personer har miktionsbesvär enbart pga stor nattlig diures (urinutsöndring) eller stor diures under hela dygnet [1].

Allmän beskrivning av miktionslista

Patienten för protokoll för klockslag och tömd volym för alla miktionser under ett dygn. Mätningen utförs under 1–7 dygn, vanligen 2 eller 3. Helst ska även klockslag för sänggående och uppstigande noteras. Någon speciell utrustning behövs inte och mätkärl som används i köket kan användas. Bättre mätnoggrannhet än 10 ml behövs inte, mätnoggrannhet på 0,25 dl är bra och även mätnoggrannhet på 0,5–1 dl ger relevanta upplysningar [2]. De parametrar som man utvärderar är: urinvolym under 24 timmar, urinvolym under natten, den/de största tömda volymerna per urinering och/eller den genomsnittliga tömda volymen per gång. Stor dygnsmängd urin eller hög nattlig diures kan ensamt orsaka besvär med täta miktionser eller nykturi. Vid LUTS pga BPO förvärras symtomen av stor dygnsmängd urin och stor nattlig diures.

Fördelar och nackdelar med miktionslista

Komplikationsrisker saknas och det finns därför knappast några nackdelar med att utföra miktionslista. Patienter med stor urinvolym på 24 timmar upptäcks och man kan bättre bedöma orsaken till att det finns många miktionser på ett dygn. Även patienter med stor urinvolym under natten upptäcks och man kan bättre bedöma orsaken till nykturi. Storleken på de största tömda volymerna eller den genomsnittliga tömda volymen per gång är ett mått på svårighetsgraden av patientens sjukdom, ju mindre värden desto allvarligare sjukdom.

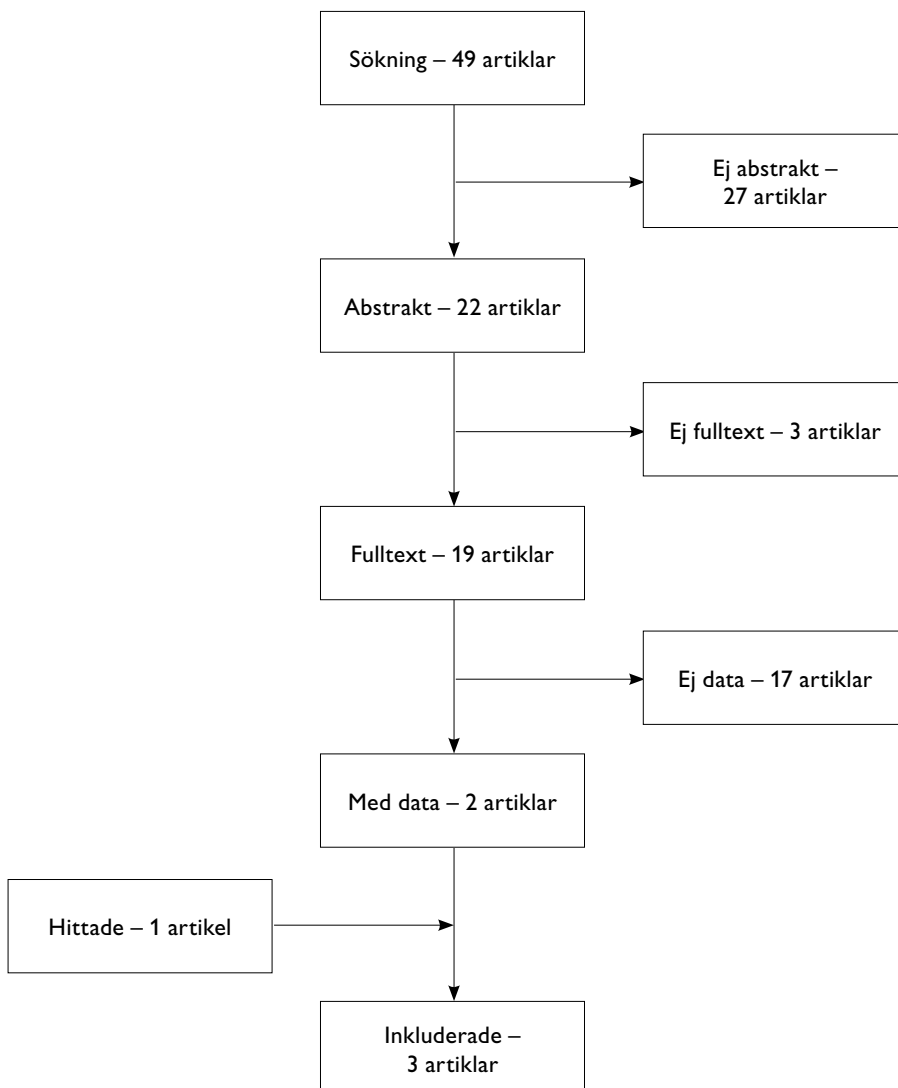
4.5.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Hur stor är variationen för en individ för parametrar beräknade från miktionslista?
- Hur väl kan parametrar beräknade från miktionslista förutsäga lågt flöde mätt som $Q_{\max}$?
- Hur väl kan parametrar beräknade från miktionslista diagnostisera BPO?
- Hur väl kan parametrar beräknade från miktionslista förutsäga behandlingsresultat?

4.5.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.5.1. Ingen studie med relevanta data exkluderades.



Figur 4.5.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

4.5.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Inkluderade studier visas i Tabell 4.5.1 och en mer fullständig tabell finns i Bilaga 1. Endast en studie kom fram i sökningen. Majoriteten av de inkluderade patienterna var kvinnor. Inklusionskriterierna var täta miktationer eller inkontinens, och man studerade reliabiliteten för antal miktationer och inkontinensepisoder. Miktionslista fördes i 14 dagar och variationen från dag till dag studerades.

Tabell 4.5.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet för parametrar beräknade från miktionslista. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Study quality	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
	Number			
Homma et al, 2002 [3] Japan	Moderate 80	Frequency and/or incontinence, mentally fit, stable symptoms, 14 men and 60 women, 63.5 ± 11.3 years	Urinary tract infection, obstruction, bladder tumor, bladder stone	Number of micturations day: SD 1.35 Nocturnal micturations and incontinence episodes: SD square root of number of events (Poisson distribution)

SD = standard deviation

Tabell 4.5.2 Inkluderade studier avseende förmågan för miktionslista att diagnostisera avflödeshinder. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
van Venrooij et al, 2004 [6], The Netherlands	160 men LUTS suggestive of BPH, performed all examinations, 65.3 years SD 7.7	Not stated Exclusion criteria according to International Consensus Committee on BPH

BPH = benign prostatic hyperplasia; ICS = international continence society; LUTS = lower urinary tract symptoms

Redovisning av resultat

Antal miktionser dagtid var normalfördelade och intraindividuell SD 1,35. Detta innebär att man behöver föra miktionslista sju dagar för att få en noggrannhet på ± 1 miktionser. Variationen för nattliga miktionser och inkontinensepisoder ökade med antalet händelser. Antalet händelser var ungefär Poissonfördelade och man beräknade intraindividuell SD till kvadratroten av antalet händelser. Om antalet nattliga miktionser är tre behöver man föra miktionslista i 12 dagar för att få en noggrannhet på ± 1 miktionser. Det ingick inte i granskningen, men är ändå värt att notera, att i de studier där man jämförde anamnestiska uppgifter om miktionsfrekvens och inkontinensepisoder med registrering i miktionslista fann man att anamnesen överskattade dessa händelser. Detta gällde framför allt antalet nattliga miktionser [3–5].

4.5.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet och behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

Endast en studie identifierades av sökningen (Tabell 4.5.2). 160 konsekutiva patienter med LUTS tydande på BPO undersöktes med multipla diagnostiska metoder som korrelerades till uretraresistansen. Uppgifter om bortfall och blindning saknas, men studiekvaliteten bedömdes ändå som medelhög.

Frequency-volume chart	Reference test	Results	Study quality Comments
At least 24 h voiding diary	Pressure-flow study analysed according to ICS, urethral resistance factor and Schäfer grade	Correlation mean voided volume ICS –0.23 URA –0.25 Schäfer grade –0.23	Moderate Kendall and Gibbons correlation coefficient

Redovisning av resultat

Resultatet presenteras i Tabell 4.5.2. Korrelationen mellan medelvärdet av de tömda volymerna och resistansen var 0,24, motsvarande LR-värden på 1,4 och 0,71. En formel som innehöll prostatavolym och $Q_{\max}$ för att diagnostisera avflödeshinder förbättrades obetydligt av en tredje parameter från miktionslistan.

4.5.7 Diskussion

Det kanske främsta skälet att göra miktionslista är att man hittar de som har besvär enbart pga stor diures och de som kanske har avflödeshinder eller en svag blåsa men där besvären förvärras av hög diures. Man förväntar sig kanske också att storleken på de tömda volymerna skulle vara korrelerade till patienternas besvärsgrad, ju mindre de tömda volymerna per gång är desto större besvär. Däremot förväntar man sig inte en stark korrelation till avflödeshinder eftersom alla typer av trängningsbesvär ger små tömda volymer per gång. Att det görs få studier som utvärderar miktionslistan vetenskapligt stämmer överens med en systematisk granskning av utredningen vid inkontinens [7]. Vid sökningen kom det fram en studie som värderade reliabiliteten för miktionsfrekvensen och man fann att miktionslistan skulle behöva utföras sju dagar för dagfrekvens och ännu längre tid för nattliga miktioner och inkontinensepisoder. Ingen studie studerade reliabiliteten för mikterade volymer, vilket sannolikt är den intressantaste parametern. I en studie fann man ett svagt samband mellan medelvärdet på de tömda volymerna per gång och uretraresistansen.

Referenser

1. Asplund R, Aberg HE. Micturition habits of older people. Voiding frequency and urine volumes. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26:345-9.
2. Schäfer W, Abrams P, Liao L, Mattiasson A, Pesce F, Spångberg A, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002;21:261-74.
3. Homma Y, Ando T, Yoshida M, Kageyama S, Takei M, Kimoto K, et al. Voiding and incontinence frequencies: variability of diary data and required diary length. *Neurourol Urodyn* 2002;21:204-9.
4. Jaffe JS, Ginsberg PC, Silverberg DM, Harkaway RC. The need for voiding diaries in the evaluation of men with nocturia. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:261-5.
5. Yap TL, Cromwell DA, Brown C, van der Meulen J, Emberton M. The relationship between objective frequency-volume chart data and the I-PSS in men with lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2007;52:811-8.
6. van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. Noninvasive assessment of prostatic obstruction in elderly men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004;63:476-80.
7. Martin JL, Williams KS, Abrams KR, Turner DA, Sutton AJ, Chapple C, et al. Systematic review and evaluation of methods of assessing urinary incontinence. *Health Technol Assess* 2006;10:1-132, iii-iv.

4.6 Resturin

4.6.1 Sammanfattning av resultat

- Den slumpmässiga variationen för mätning av resturin för en och samma individ är stor (95% konfidensintervall ± 86 ml vid resturin under 200 ml och större konfidensintervall vid större resturin).
- Resturin har begränsad förmåga att diagnostisera avflödeshinder (ungefär LR+ 1,2 och LR- 0,8). Även förmågan att diagnostisera lågt flöde är begränsad (ungefär LR+ 1,4 och LR- 0,74).
- Det går inte att avgöra om resturin kan förutsäga resultatet vid behandling med TURP (motstridiga resultat).
- Resturin har begränsad förmåga att förutsäga resultatet vid behandling med läkemedel eller exspektans (LR+ <1,5 och LR- >0,7).

Kommentarer

När resturin används behövs flera mätningar för att öka precisionen. Resturin har ett begränsat värde för att diagnostisera avflödeshinder eller förutsäga behandlingsresultat vid BPO. Resturin är framför allt av värde för att hitta den lilla grupp patienter som har mycket stor resturin och blåsinkompensation. Resturin fungerar bättre för att utvärdera miktionen i studier än för enskilda patienter. I studierna utvärderas ett stort antal urineringar där slumpvariationen därmed är lägre, medan man vid utvärderingen av en patient utvärderar ett fåtal miktationer där slumpvariationen fortfarande kan påverka resultatet och därmed försvåra bedömningen.

4.6.2 Introduktion

Resturin är den mängd urin som är kvar i urinblåsan efter urineringen. I de fall njurfunktionen påverkas av dålig blåstömning är resturinen nära 100 procent av blåsvolymen, blåsan är i princip hela tiden full med ett tryck som är så högt att njurarna inte kan filtrera primärurin. Resturin är den äldsta metoden för att utvärdera urineringen. Det är angeläget att hitta patienterna innan njurfunktionen påverkas, och man kunde tidigt

mäta resturinen, utan avancerad utrustning, genom kateterisering. Akut urinretention är smärtsam och då har man tillfälligt en resturin som är 100 procent av blåsvolymen. Detta tillstånd är oftast inte farligt eftersom blåsfyllnaden gör ont, vilket leder till att patienten söker vård och blåsan då kan tömmas med kateter. Den akuta retentionen kan också vara godartad på det sättet att tömningsproblemet är tillfälligt och att patienten kan urinera med endast liten resturin efter att katetern avlägsnats. Det vi diskuterar här är resturin som visserligen kan variera mycket från gång till gång, men som ändå är ett kroniskt tillstånd som patienterna oftast inte märker själva.

Allmän beskrivning av mätning av resturin

Normala spädbarn tömmer ibland blåsan fullständigt och har ibland resturin [1,2]. Miktionsreflexen övas sedan upp så att nästan alla lite äldre barn och unga vuxna tömmer blåsan fullständigt. Med åldrandet försämras blåstömningen och det blir på nytt vanligt med resturin. I en dansk undersökning av 75-åringar i populationen var den 97,5:e percentilen cirka 300 ml för män och cirka 150 ml för kvinnor [3].

Traditionellt mäts endast mängden som blir kvar i urinblåsan. För att få en bättre funktionell bedömning bör man mäta både volymen som töms och resturinen så att man kan se hur många procent av blåsvolymen som resturinen utgör. I litteraturen har man också infört parametern tömningseffektivitet (voiding efficiency) som är ett omvänt mått på resturinen: $\text{resturin (\%)} + \text{voiding efficiency (\%)} = 100$ [4].

Det traditionella sättet att mäta resturin är att tömma blåsan med en kateter. Man kan fortfarande behöva använda kateterisering enstaka gånger, men pga infektionsrisken försöker man undvika detta. Numera används i allt större utsträckning små portabla ultraljudsapparater som är framtagna enbart för att mäta resturin, så kallad "bladder scan". Trots dålig precision anses denna metod vara bäst pga att den är enkel och riskfri. Se i övrigt Faktaruta 4.6.1.

Faktaruta 4.6.1 Mätning av resturin.

Metoder

- Kateterisering direkt efter miktionen.
- Injektion av ett ämne som snabbt utsöndras fullständigt i urinen, t ex fenolsulfalein. Används inte numera.
- Injektion av radioaktiv isotop som utsöndras med urinen och mätning av aktivitet över blåsan före och efter miktion. Används inte numera.
- Blåsöversikt med röntgen efter miktion i samband med urografi eller cystografi. Används sällan numera.
- Vanlig ultraljudsundersökning där blåsan avbildas och volymen beräknas med hjälp av diametrar eller tvärsnittsytor.
- Ultraljudsundersökning med så kallade bladder scan-apparater där volymen beräknas automatiskt enligt ej publicerade algoritmer.

Volymberäkning

Blåsans form är oregelbunden vilket gör det svårt att beräkna volymen. När blåsan är lite fylld är den "tält"-formad; rektangulär sedd nedifrån och framifrån men trekantig sedd från sidan. När den blir mer fylld blir den mer ellipsoid i formen men oavsett fyllandsgrad kan formen påverkas av näraliggande organ.

- För "tält"-formen gäller $V = B * H * L * 0,5$.
- För en ellipsoid gäller $V = B * H * L * 0,52$.
- Empiriskt har ovanstående formler korrigerats så att man har multiplicerat med 0,6 till 1,0 istället för 0,5. Ibland har man också lagt till en konstant.
- Ibland har man använt olika formler för resturin över respektive under en viss volym, t ex 150 ml.
- En annan beräkningsmetod är att mäta den största sagittala och transversella tvärsnittsytan och använda ett framtaget nomogram eller formel för att beräkna volymen.

Fördelar och nackdelar med mätning av resturin

Som andra miktionsundersökningar förväntas resturin vara beroende av både uretraresistansen och blåskontraktiliteten. Man får också en starkare korrelation till resturin om man väger ihop kontraktilitet och resistans [5]. Trots detta dubbla beroende anses resturin lite mer avspegla kontraktilitet än resistans. Anledningen är att även vid avflödeshinder avslutas miktionen ofta med lågt tryck och om blåsan då hade kraft kvar skulle den inte behöva lämna resturin. För resturin är det lite paradox-

alt så att det är en viktig parameter som nästan alltid är med i utvärderingen av behandlingsstudier av BPO men som man inte tar så stor hänsyn till vid utredningen av LUTS-patienter. Förklaringen är att den intraindividuell variationen är stor vilket inte spelar någon roll när man utvärderar en grupp av patienter, då slumpmässigt höga och låga värden jämnar ut sig. Av patienterna har majoriteten resturin mindre än 150 ml. Det anses inte spela någon roll var i detta intervall man ligger och man behöver utföra flera mätningar för att få ett pålitligt resultat. Den kliniska nyttan ligger mer i att hitta de patienter som har stor resturin, kanske mer än cirka 50 procent av blåsvolymen. Om dessa patienter inte har besvär för tillfället är sannolikt risken stor att de senare kommer att få besvär och de kan t o m få njurfunktionspåverkan.

4.6.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Hur korrekt är ultraljudsmätning av resturin jämfört med kateterisering?
- Hur stor är den intraindividuell variationen för resturin?
- Hur stor är interbedömarvariationen för resturin?
- Hur väl kan resturin förutsäga lågt flöde mätt som $Q_{\max}$?
- Hur väl kan resturin diagnostisera avflödeshinder?
- Hur väl kan resturin förutsäga behandlingsresultat?

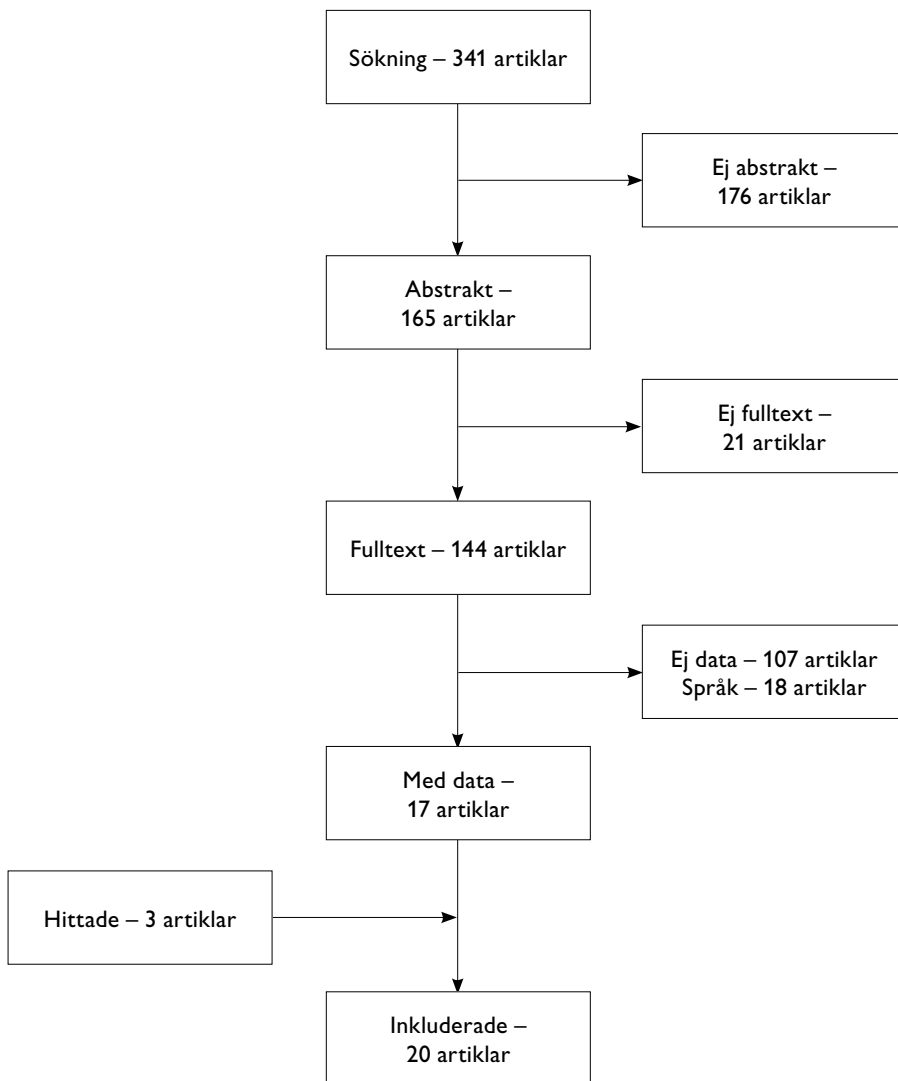
4.6.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.6.1.

4.6.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Inkluderade studier visas i Tabell 4.6.1 och en mer fullständig tabell finns i Bilaga 1. Vid sökningen hittades fyra studier som undersökte reliabilitet. Två inkluderade patienter med BPO eller LUTS [6,7] och de övriga studerade frivilliga som undersökte prostata [8] respektive patienter med neurogen blåsrubbning [9]. Dessa studier bedöms som relevanta. Studiekvaliteten



Figur 4.6.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

bedömdes i samtliga fall som medelhög. Exklusionskriterier har inte angivits, men detta har sannolikt inte påverkat studieresultaten. Det är mer allvarligt att man inte har angivit om undersökningarna har gjorts blindat. Om detta har påverkat studierna bör det ha minskat variationen.

Tabell 4.6.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet och systematiska fel vid mätning av resturin. Fullständig tabell finns i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Beacock et al, 1985 [6] Great Britain	Moderate 15, 25 examinations	Investigation for BOO, 55–80 years	Not stated	US 8 ml less, SD difference 23 ml
Birch et al, 1988 [7] Great Britain	Moderate 30	TURP patients	Not stated	1/3 small variation 2/3 large variation, single measurement not useful
Dunsmuir et al, 1996 [8] Great Britain	Moderate 40	Volunteers, BPH according to DRE and PSA, 55–82 years	Anticholinergics, urinary tract infection	Between individuals 57%, CI 93–252 ml, within individuals 42%, CI 55–228 ml
Kjeldsen-Kragh, 1988 [9] Denmark	Moderate 20, 107 examinations	Neurogenic bladder	Not stated	Mean difference 28, 11, 16%

BOO = bladder outlet obstruction; BPH = benign prostatic hyperplasia; CI = confidence interval; DRE = digital rectal examination; PSA = prostate-specific antigen; SD = standard deviation; TURP = transurethral resection of the prostate

Redovisning av resultat

Den intraindividuela variationen är inte beskriven på ett enhetligt sätt. I studien av Birch och medarbetare fann man att variationen var större om resturinen var stor [7]. Den stora variationen är inte exakt beskriven,

men det rör sig om hundra till några hundra ml och konklusionen var att man inte har nytta av enstaka mätningar. Majoriteten av patienterna hade resturin under 200 ml och i detta område förefaller den intraindividella variationen ligga inom ± 86 ml [8]. Beacock och medarbetare fann en SD på 23 ml då man jämförde den planimetriska metoden med tappning med kateter [6]. Denna variation motsvarar alltså enbart ultraljuds metodens osäkerhet och inkluderar inte variationen för patientens sanna resturin. Enligt vår klassificering av reliabilitet har även den planimetriska metoden, som är bättre än andra beräkningssätt, så stor variation att flera mätningar måste göras.

4.6.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet och behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

De inkluderade studierna visas i Tabell 4.6.2. Elva studier jämförde resturin med uretraresistensen, varav fyra använde sannolikhetskvoter. Tre av dessa studier utfördes på 126–324 män med LUTS [10–12] medan den fjärde var en mindre studie på friska frivilliga [13]. I fem studier beräknades korrelationen mellan resturin och olika resistansparametrar. I en studie deltog 942 män [14], i tre 100–400 män [15–17] och i en 70 män [18]. En studie redovisade endast att det var skillnad på resturinen i grupperna med och utan obstruktion [19]. Fem studier relaterade resturin till maximalt flöde, alla med korrelationskoefficient [14–17,20]. Antalet män i studierna var 95–942.

Tre studier undersökte resturins förmåga att förutsäga resultatet av behandling med TURP eller TUMT, men ingen av dessa använde sannolikhetskvoter [21–23]. Antalet patienter var 48–249. Tre studier undersökte resturins förmåga att förutsäga progress under exspektans eller läkemedelsbehandling [14,24,25]. I dessa studier deltog 437–3 040 män.

Majoriteten av studierna angav inte bortfallet. Få studier inkluderade konsekutiva patienter och i nästan ingen studie angavs att tryck-flödesmätningen bedömts utan kunskap om andra utredningsresultat. Kvaliteten på bedömningen av flödesmätningar och tryck-flödesmätningar går inte att bedöma. Slutbedömningen av alla studier är att de har medelhög kvalitet.

Tabell 4.6.2 Inkluderade studier avseende förmågan för resturin att förutsäga lågt maximalt flöde, avflödeshinder och/eller behandlingsresultat. Fullständig tabell finns i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Botker-Rasmussen et al, 1999 [13] Denmark	29 Volunteers, no LUTS when interviewed carefully, age 51–85	Not stated Past or present urological complaints
Bruskewitz et al, 1997 [21] USA	249 men TURP arm of randomised study TURP vs WW, clinical BPH	Not stated <55 years, previous surgery or radiation, nonambulatory status, ongoing infection, prostate or bladder cancer, PVR >350 ml, neurogenic bladder, serious medical condition
Caffarel et al, 2008 [20] Great Britain	95 Pressure-flow study, attendees at a LUTS clinic, performed flow measurement and at least two of IPSS, IPSS bother question, PSA and postvoid residual urine	45 Voided volume at flow measurement <150 ml, performed less than two IPSS, IPSS bother question, PSA and PVR
D'Ancona et al, 1999 [22] The Netherlands	247 Treatment with TUMT, >45 years, PV >30 ml, Madsen SS >7, Q_{max} <15 ml/s, PVR <350 ml	At least 26 Neurogenic disorders, prostatic cancer, earlier surgery, indwelling catheter, median lobe
Ding et al, 1997 [12] Singapore	126 Persisting LUTS after correction of infection and obstipation, age >65 years	Not stated Previous surgery, aphasia, urethral stricture

Residual urine	Reference test	Results	Study quality Comments
With 5 Ch catheter before urodynamic study	5 Ch transurethral catheter, saline, 50 ml/min, Menuet or DISA URO-system 21F16 2100, Dantec or Urolyn 1000, Dantec, Abrams-Griffiths nomogram	LR+ 0.00 LR-1.17	Moderate
Not described	Improvement in IPSS or bother score after TURP	Improvement IPSS: <100 ml 10.6 >100 ml 9.5 ns Improvement bother score <100 ml 36 >100 ml 26 sign	Moderate IPSS 10.6 vs 9.5 ns, bother 36 vs 26 sign
Method not described	$Q_{\max}$, voided volume >150 ml	0.37	Moderate Pearson correlation coefficient
Residual urine, method not described	IPSS, $Q_{\max}$ or resistance after TUMT	OR, evaluation with IPSS 1.0; $Q_{\max}$ 1.0; LinPURR 1.0 Multivariate analysis ns x 3	Moderate
Method not described	10 Ch + epidural urethral catheters, rectal balloon catheter, Dantec Menuet, obstruction = slope >2 ml/s cm H ₂ O or pmuo >40 cm H ₂ O	LR+ 0.92 LR- 1.05	Moderate Many patients had cerebro-vascular disease or Parkinson's disease

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.6.2 *fortsättning*

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Hong et al, 2003 [24] South Korea	437 LUTS, diagnosis of BPH, medication at least 3 months	Not stated Prostate cancer, previous surgery, other condition affecting urinary tract, severe disease
Ignjatovic, 1997 [23] Yugoslavia	48 men LUTS, enlarged prostate, candidate for TURP	Not stated Not stated
Kuo, 1999 [10] Taiwan	324 men LUTS, prostate volume <60 ml, 45–88 years	Not stated Acute urinary retention, neuropathy, diabetes, acute urinary infection, previous TURP
Mochtar et al, 2006 [14] The Netherlands	942 men Clinical BPH, watchful waiting or alfa-blocker, PSA <10, residual urine 200 ml or less	28 men Prostate or bladder cancer, neurogenic bladder
Ockrim et al, 2001 [15] Multinational	384 men Interventional therapy considered, 64 years SD 12.3	Not stated Neurological disease, previous treatment, insufficient data documentation

Residual urine	Reference test	Results	Study quality Comments
Residual urine, diagnostic ultrasound bladder scan, BVI 3000 (Diagnostic Ultrasound Corp)	Not satisfied with continuing medical therapy, surgery	Multivariate Hazard ratio 1.00 ns Age, IPSS and prostate volume sign	Moderate
Catheterized before pressure-flow study	IPSS after TURP	Improvement IPSS: >100 ml 10 <100 ml 8 ns	Moderate
The least of catheterized after free flow and calculated after pressure-flow	Video pressure-flow study, suprapubic epidural catheter, 10 Ch rectal balloon catheter, $P_{det}Q_{max} > 50$ cm H ₂ O obstructed, low pressure and $Q_{max} < 15$ ml/s obstruction decided by video	LR+ 1.7 LR- 0.11	Moderate Wide definition of obstruction
Transabdominal US, ellipsoidal formula	TRUL; Q_{max} , Urolyn 1000; Schäfer grade; Invasive treatment during 5 years follow-up	Correlation Prostate vol < ± 0.15 ; $Q_{max} < \pm 0.15$; Schäfer grade 0.15 Hazard ratio 1.9–4.1	Moderate Spearman correlation coefficient HR ns in multivariate analysis but sign in univariate
Transabdominal US	Q_{max} ; Pressure-flow study, best of 2 voids, VV >100 ml; 8 Ch transurethral catheter, BOOI	Correlation $Q_{max} -0.26$ BOOI 0.30	Moderate Probably Pearson correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.6.2 fortsättning

Author, year, reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Oelke et al, 2007 [11] Multinational	168 men >40 years, LUTS or prostate volume >25 ml	8 men BPH-treatment, previous pelvic surgery, neurogenic deficit, prostate cancer, PSA >4
Roehrborn et al, 1999 [25] USA	3 040 men Randomised study, moderate–severe LUTS, $Q_{\max}$ <15 ml/s, voided volume >150 ml, enlarged prostate, negative biopsy if PSA 4–10, 64 years SD 7	Not stated Prostate and bladder cancer, PSA <10, BPH treatment, chronic prostatitis, recurrent urinary tract infections
Schacterle et al, 1996 [19] USA	134 men Referral urodynamic study, mean age 68 years	Not stated Overt neurological disease
van Venrooij et al, 1996 [17] The Netherlands	196 men LUTS, clinical judgement suggests bladder outlet obstruction, >50 years	Not stated According to International Consensus Committee on BPH, voided volume <150 ml, missing examinations
Vesely et al, 2003 [16] Sweden	153 men LUTS and suspected BOO, no neurological disease	Not stated Positive ice water test
Walden et al, 1995 [18] Sweden	70 men Candidate for TURP or TUMT, Madsen-Iversen score >8, $Q_{\max}$ <15 ml/s, ASA class 1–3, 46–86 years	Not stated Neurologic or mental disorder, indwelling catheter, PVR >350 ml, prostate or bladder cancer, infection, previous BPH treatment

BOO = bladder outlet obstruction; BPH = benign prostatic hyperplasia; IPSS = international prostate symptom score; LR = likelihood ratio; LUTS = lower urinary tract symptoms; PSA = prostate-specific antigen; PVR = post-void residual urine; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; TUMT = transurethral microwave thermotherapy; TURP = transurethral resection of the prostate; US = ultrasound; WW = watchful waiting

Residual urine	Reference test	Results	Study quality Comments
SonoDIAG-NOST360, Philips, 3.5 MHz	Pressure-flow, Ellipse, Andromeda, according to good urodynamic practise, CHES classification, A1–2, B1 non-obstructed, experienced residents	LR+ 1.25 LR– 0.66	High
Not described	Acute urinary retention or surgical therapy	AUROC 0.52–0.60	Moderate
Catheterization	Micturitional urethral pressure profile, gradient >9 cm H ₂ O obstruction	Obstruction 145 ml no obstruction 90 ml, sign	Moderate
Residual urine, method not described	Q _{max} not described; pressure-flow study, 5 Ch transurethral catheter, Schäfer grade	Q _{max} –0.21 Schäfer grade 0.13 ns	Moderate Pearson correlation coefficient, Schäfer grade 2–6 = obstruction
UA 1082, Buel & Kjaer, formula not stated	Q _{max} ; Pressure-flow study, UroDyn UD 2000, MMS, DAMPF	Correlation Qmax –0.22; DAMPF 0.18	Moderate Pearson correlation coefficient
Transabdominal US	Pressure-flow, Uro Gyn UD2000, MMS, suprapubic catheter, rectal balloon catheter, Schäfer grade	No correlation	Moderate

Redovisning av resultat

Medianvärdet för LR-värdena i de fyra studier som redovisade sådana för att diagnostisera avflödeshinder var LR+ 1,1 och LR– 0,85 [10–13]. Medianvärdet för korrelationen mellan resturin och resistansparametrar var 0,18, vilket ungefär motsvarar LR+ 1,3 och LR– 0,77 [14–18]. Medianvärdet för korrelationen mellan resturin och maximalt flöde var –0,22, vilket ungefär motsvarar LR+ 1,4 och LR– 0,74 [14–17,20].

I de tre studier som utvärderade resturins förmåga att förutsäga resultatet av behandling med TURP eller TUMT fann man i en studie bättre utfall vid resturin under 100 ml [21], i en studie bättre utfall vid resturin över 100 ml [23] och i en studie hade resturinen inte någon betydelse för utfallet [22]. I studierna som undersökte resturins förmåga att förutsäga progress under exspektans eller läkemedelsbehandling var "Hazard ratio" inte signifikant i en studie [24] och 1,9–4,1 i den andra [14]. I den tredje studien var ytan under ROC-kurvan 0,52–0,60 [25].

4.6.7 Diskussion

Resultaten här stämmer med tidigare uppfattning om att resturin varierar så mycket från gång till gång att flera mätningar behöver göras. Resturins förmåga att förutsäga lågt flöde eller hög uretraresistans är låg, motsvarande ungefär LR+ 1,2 och LR– 0,8. De studier som gjorts med korrelationskoefficienter gav motsvarande resultat, så de bör vara relativt säkra. Eftersom den intraindividuelle variationen är stor skulle sannolikt LR-värdena bli något bättre om medelvärdet av många resturinbestämningar användes. Resturins förmåga att förutsäga behandlingsresultat förefaller också låg med liten skillnad på behandlingsresultatet vid resturin över eller under 100 ml. Ofta är patienter med resturin över 300 eller 350 ml uteslagna ur studierna, vilket minskar möjligheten att visa skillnader i behandlingsresultat för dem som har stor respektive liten resturin.

Referenser

1. Gladh G, Persson D, Mattsson S, Lindström S. Voiding pattern in healthy newborns. *Neurourol Urodyn* 2000;19:177-84.
2. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjalmas K, Sillen U. Four-hour voiding observation in healthy infants. *J Urol* 1996;156:1809-12.
3. Bonde HV, Sejr T, Erdmann L, Meyhoff HH, Lendorf A, Rosenkilde P, et al. Residual urine in 75-year-old men and women. A normative population study. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:89-91.
4. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int* 1999;84:14-5.
5. Kranse R, van Mastrigt R. Weak correlation between bladder outlet obstruction and probability to void to completion. *Urology* 2003;62:667-71.
6. Beacock CJ, Roberts EE, Rees RW, Buck AC. Ultrasound assessment of residual urine. A quantitative method. *Br J Urol* 1985;57:410-3.
7. Birch NC, Hurst G, Doyle PT. Serial residual volumes in men with prostatic hypertrophy. *Br J Urol* 1988;62:571-5.
8. Dunsmuir WD, Feneley M, Corry DA, Bryan J, Kirby RS. The day-to-day variation (test-retest reliability) of residual urine measurement. *Br J Urol* 1996;77:192-3.
9. Kjeldsen-Kragh J. Measurement of residual urine volume by means of ultrasonic scanning: a comparative study Paraplegia 1988;26:192-9.
10. Kuo HC. Clinical prostate score for diagnosis of bladder outlet obstruction by prostate measurements and uroflowmetry. *Urology* 1999;54:90-6.
11. Oelke M, Hofner K, Jonas U, de la Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic accuracy of non-invasive tests to evaluate bladder outlet obstruction in men: detrusor wall thickness, uroflowmetry, postvoid residual urine, and prostate volume. *Eur Urol* 2007;52:827-34.
12. Ding YY, Lieu PK, Choo PW. Is the bladder "an unreliable witness" in elderly males with persistent lower urinary tract symptoms? *Geriatr Nephrol Urol* 1997;7:17-21.
13. Botker-Rasmussen I, Bagi P, Jorgensen JB. Is bladder outlet obstruction normal in elderly men without lower urinary tract symptoms? *Neurourol Urodyn* 1999;18:545-51; discussion 551-2.
14. Mochtar CA, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM, Laguna MP, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006;175:213-6.
15. Ockrim JL, Laniado ME, Patel A, Tubaro A, St Clair Carter S. A probability based system for combining simple office parameters as a predictor of bladder outflow obstruction. *J Urol* 2001;166:2221-5.
16. Vesely S, Knutson T, Fall M, Damber JE, Dahlstrand C. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms: reliability of commonly measured

parameters and the role of idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2003;22:301-5.

17. van Venrooij GE, Boon TA. The value of symptom score, quality of life score, maximal urinary flow rate, residual volume and prostate size for the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: a urodynamic analysis. *J Urol* 1996;155:2014-8.

18. Walden M, Geirsson G, Pettersson S, Schäfer W, Dahlstrand C. Does anamnestic symptom evaluation or clinical examination give enough information to evaluate the severity of obstruction in benign prostatic hyperplasia? *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:469-76.

19. Schacterle RS, Sullivan MP, Yalla SV. Combinations of maximum urinary flow rate and American Urological Association symptom index that are more specific for identifying obstructive and non-obstructive prostatism. *Neurourol Urodyn* 1996;15:459-70; discussion 470-2.

20. Caffarel J, Griffiths C, Pickard R, Robson W, Drinnan M. Modeling the clinical assessment of men with suspected obstructed voiding using Bayes' Theorem. *Neurourol Urodyn* 2008;27:797-801.

21. Bruskewitz RC, Reda DJ, Wasson JH, Barrett L, Phelan M. Testing to predict outcome after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1997;157:1304-8.

22. D'Ancona FC, Francisca EA, Hendriks JC, Debruyne FM, De La Rosette JJ. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:98-105.

23. Ignjatovic I. Prediction of unfavourable symptomatic outcome of transurethral prostatectomy in patients with the relative indication for operation. *Int Urol Nephrol* 1997;29:653-60.

24. Hong S, Ko WJ, Kim SI, Chung BH. Identification of baseline clinical factors which predict medical treatment failure of benign prostatic hyperplasia: an observational cohort study *Eur Urol* 2003;44:94-9.

25. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999;53:473-80.

4.7 Storleksbestämning av prostata med transrektalt ultraljud (TRUL) eller andra bildgivande tekniker

4.7.1 Sammanfattning av resultat

- Den slumpmässiga variationen för prostatavolymen bestämd med TRUL för en och samma individ varierar med metodik och undersökare och den ökar också med prostatas volym (95% konfidensintervall varierar från ± 3 till ± 30 ml). Variationen är lägre i studier med en eller få specialinriktade undersökare och i studier med 3D-ultraljud och planimetri.
- Vid skattning med formeln för en ellipsoid underskattas prostatavolymen 6–15 ml, mer för kraftigt förstorade prostatakörtlar.
- Prostatavolymen mätt med ultraljud har begränsad förmåga att diagnostisera avflödeshinder (LR+ cirka 2 och LR– 0,5). Förmågan att diagnostisera lågt flöde är sämre (LR+ cirka 1,3 och LR– 0,77).
- Det går inte att avgöra prostatavolymens förmåga att förutsäga resultatet av operation. I en studie var förmågan måttligt god och i en begränsad. Förmågan att förutsäga resultatet av läkemedelsbehandling var begränsad (LR+ 1,6 och LR– 0,65).

Kommentarer

Osäkerheten i en mätning av prostatavolymen är stor. För att öka säkerheten bör man om möjligt göra flera volymbestämningar och gärna göra dem med olika undersökare. Ökad träning i ultraljud för urologer kan övervägas, liksom möjlighet till mätning med 3D-ultraljud eller planimetri. Sannolikheten för avflödeshinder ökar med prostatavolymen. Om man i nya studier skattar LR för avflödeshinder för t ex prostatavolymerna 20–30, 30–40, 40–50, 50–75 och över 75 ml skulle man få en bättre kvantitativ bedömning av hur stor sannolikheten för avflödeshinder är. Dessa LR-värden skulle också kunna kombineras med andra undersökningsresultat och i vissa fall skulle man potentiellt kunna avgöra med non-invasiv utredning om avflödeshinder sannolikt föreligger eller inte föreligger.

4.7.2 Introduktion

Under 1980-talet började man diagnostisera prostatacancer med ultraljudsstyrda i stället för palpationsstyrda biopsier. Denna utveckling ledde till att alla urologmottagningar fick apparater för transrektalt ultraljud och att alla urologer lärde sig behärska ultraljudstekniken. Som en bieffekt av denna utveckling fick man också möjlighet att använda ultraljud för att storleksbestämma prostata vid godartad prostataförstoring. I det här avsnittet beskrivs endast transrektalt ultraljud, men artiklar med storleksbestämning av prostata med andra avbildande tekniker tas också upp.

Allmän beskrivning av transrektal ultraljudsundersökning

Vid undersökningen används en ultraljudsapparat med en ultraljudssändare som förs in i ändtarmen. Med ultraljudssändaren kan man se längd- och transversalsnitt av prostata. Den vanligaste metoden för storleksbestämningen är att mäta tre vinkelräta diametrar och att använda formeln för en ellipsoid (Faktaruta 4.7.1). Vid godartad prostataförstoring kan man se gränsen mellan den nybildade centrala vävnaden, övergångszonen, och den perifera zonen som är den ursprungliga prostatakörteln. I vissa studier har man hävdade att mätning av övergångszonsvolymen har större diagnostisk förmåga än mätning av den totala prostatavolymen. I denna rapport granskas enbart den totala prostatavolymen eftersom det är den parameter som används mest. På senare år har även andra variabler studerats som visats vara korrelerade med avflödeshinder, t ex hur mycket prostata buktar upp i blåsbotten, ("intravesical prostatic protrusion"), blåsväggens tjocklek och skattning av blåsväggens volym eller vikt. Inte heller dessa variabler granskas i den här rapporten.

Faktaruta 4.7.1 Transrektalt ultraljud.

Metod

- En stavformad ultraljudssändare förs in i ändtarmen.
- Ultraljudsbild i två plan, transversalplanet och sagittalplanet.
- Frekvensen är oftast 7,5 MHz.

Volymberäkning

- Planimetri är den bästa metoden. I transversalplanet (tvärs över kroppen) "delas" prostata upp i ett antal skivor med "tjockleken" 0,5 cm och skivornas yta mäts. Summan av skivornas volym är lika med prostatas volym och en skivas volym är 0,5* skivans yta. Ett stativ brukar användas till ultraljudssändaren för att få rätt "tjocklek" på skivorna.
- Ett enklare sätt är att mäta tre diametrar och att använda formeln $V = 4/3 * \pi * T/2 * H/2 * L/2$ där V = volymen, T = transversell diameter, H = höjden och L = längden. Även formlerna $V = 4/3 * \pi * (d_1/2)^2 * d_2/2$ och $V = 4/3 * \pi * (d_1/2)^3$ där d_1 och d_2 kan motsvara olika diametrar som har använts.

Fördelar och nackdelar med transrektalt ultraljud

Transrektalt ultraljud är en minimalinvasiv undersökning som kan vara något obehaglig att genomgå men som inte medför några risker för komplikationer. Den enda nackdelen med undersökningen är att det inte finns något direkt samband mellan hur stor prostata är och hur den påverkar miktionsförmågan. Den viktigaste faktorn är vilket statiskt tryck som behövs för att vidga urinröret under urineringen. Trycket som behövs är alltså beroende av vävnadens egenskaper och inte enbart av hur mycket ny vävnad som har bildats.

4.7.3 Systematisk litteraturgenomgång

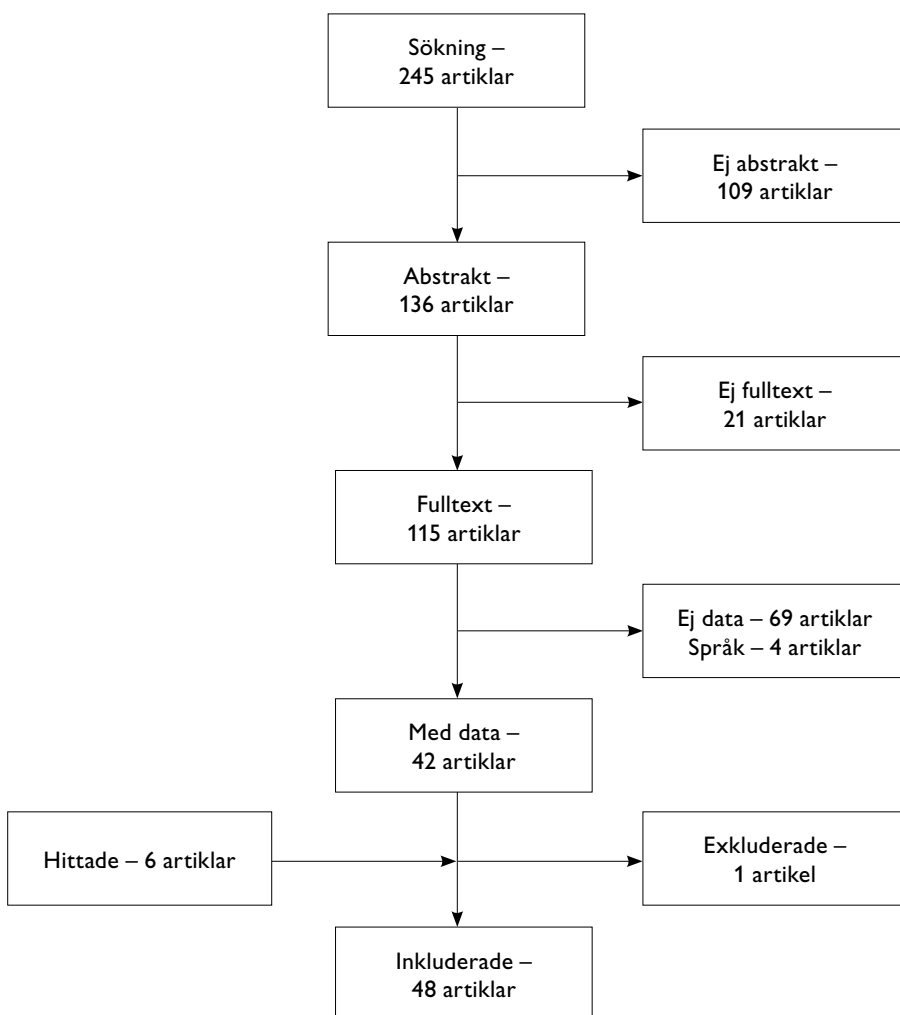
Frågeställningar

- Hur stor är den intraindividella variationen för mätning av prostatavolymen med ultraljud och andra bildgivande tekniker?
- Hur stor är intrabedömarvariationen för mätning av prostatavolymen med TRUL?
- Hur stor är interbedömarvariationen för mätning av prostatavolymen med TRUL?

- Hur väl kan prostatavolymen förutsäga lågt flöde mätt som $Q_{\max}$?
- Hur väl kan prostatavolymen diagnostisera BPO?
- Hur väl kan prostatavolymen förutsäga behandlingsresultat?

4.7.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.7.1. En artikel exkluderades pga ofullständig metodbeskrivning [1].



Figur 4.7.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

4.7.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Inkluderade studier visas i Tabell 4.7.1 och en mer fullständig tabell finns i Bilaga 1. I sex studier har man bedömt olika formler för att beräkna prostatas volym från ultraljudsbilderna. I fyra av dessa har man jämfört med planimetri [2–5], i en med preparatvikt vid öppen adenomenukleation [6] och i en med obduktionspreparat [7]. Endast i en av studierna ingick mer än 100 män [2]. En av studierna bedömdes ha hög kvalitet och de övriga medelhög.

I fem studier undersöktes systematiska fel vid skattningen av prostatavolymen. I två användes magnetkamera (MRI) som referensmetod [8], i en planimetri med ultraljud [3] och i två preparatvikten vid operation [6,9]. I endast en studie ingick mer än 50 män. En studie bedömdes ha hög kvalitet och de fyra övriga medelhög.

Variationen när man undersöker samma individ med ultraljud och planimetrisk metod undersöktes i tre studier [3,10,11]. Studierna utfördes på döda och män med LUTS. Studiestorleken var 6–41 män. I tre studier undersöktes variationen då volymen beräknades med en formel. I en utfördes dubbla undersökningar med ultraljud [3], i en jämfördes mätningarna med preparatvikt [12] och i en med mätning med magnetkamera [13]. Två av studierna utfördes på män med LUTS och den tredje på män som opererades med radikal prostatektomi. I tre studier utvärderades skillnaden mellan flera undersökningar eller skillnaden jämfört med magnetkamera och preparatvikt. Det var två mindre studier på 21 respektive 30 män med LUTS [8,14] och en stor registerstudie på 1 309 män som opererades med radikal prostatektomi [15]. I fyra studier mättes reliabiliteten med korrelationskoefficient. Det var två studier med män från populationen [16,17] och två studier där man jämförde med preparatvikt vid öppen adenomenukleation [18,19].

I en studie utvärderades variationen mellan bedömare och inom en och samma bedömare [20]. Bilder från 15 män granskades av åtta bedömare. Studiekvaliteten bedömdes som hög.

Tabell 4.7.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet och systematiska fel vid storleksmätning av prostata med ultraljud. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Aarnink et al, 1996 [2] The Netherlands	Moderate 247	Consecutive examinations	None	Best formulas in decreasing order: $h^2 \cdot w$, $(h \cdot w^*)/3$, $h \cdot w^* \cdot l$, $((h+l)/2)^3$
Aarnink et al, 1996 [14] The Netherlands	High 30	Men with LUTS, 38–83 years	None	Pearson $r=0.99$. Mean variation 3,4 and 3.5%, 3,6 and 3.2 ml. Maximum variation 11,1 resp 10.0%, 30 resp 21 ml
al-Rimawi et al, 1994 [8] Canada	Moderate 21	Symptoms of obstruction, enlarged prostate at DRE, $Q_{\max} < 15$ ml/s, randomised finasteride trial	Not stated	TRUS underestimate 23%, variation between sessions 10–12%, combining simplicity and correlation with MRI usual ellipsoid formula best $r=0.81$
Cabello Benavente et al, 2006 [18] Spain	Moderate 33+37	Radical prostatectomy or retropubic prostatectomy, no tertiary lobe, good delimitation of prostate and transition zone with US	Previous prostatic surgery	Correlation US vs specimen weight: Total volume 0.79; Transition zone volume 0.84
Elliot et al, 1996 [11] Canada	Moderate 6	Cadaver prostates, 25–100 ml	Not stated	SD 0.43 ml or 1.7%. Error >4 ml compared to reference
Eri et al, 2002 [3] Norway	High 41	Placebo group of BPH trial	Not stated	Ellipsoidal formula SD 6.04 Planimetry SD 5.14 Ellipsoidal formula 5.7 ml smaller

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.1 fortsättning

Author, year, reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Griffiths et al, 2007 [16] Australia	Moderate 13	Healthy men without prostatic disease, 54–64 years	Not stated	ICC för TRUS: total volume 0.96; central volume 0.73; trans- perineal US similar
Hendriks et al, 1991 [10] The Netherlands	Moderate 9, 20	Cadavers and patients	Not stated	Planimetry SD 1.61 ml
Huang Foen Chung et al, 2004 [17] The Netherlands	Moderate 100	From screening study PC or longi- tudinal urodynamic study of volunteers	Not stated	TRUS, correlation coefficient for 2 mea- surements 0.84
Kimura et al, 1995 [4] Japan	Moderate 5+5+5+5	Prostate cancer, BPH + surgery, BPH + hormonal therapy, hemato- spermia or bladder tumor	Not stated	Ellipsoidal formula with 3 axes at right angles best, angles are important, rotational ellipsoid formula worse
Littrup et al, 1991 [5] USA	Moderate 20, 100	In vitro models and consecutive patients	Not stated	Ellipsoid formula better than rotating ellips
Miyazaki et al, 1983 [9] Japan	Moderate 19, 226, 14	Healthy men, TURP patients, open prostatec- tomy patients	Not stated	Regression analysis US vs specimen weight. Open pros- tatectomi $r=0.83$ slope=0.72 TURP $r=0.83$ slope=0.53
Passas et al, 1994 [6] Spain	Moderate 40	Open prostatec- tomy for BPH, 55–82 years	Not stated	US overestimate weight 17 g Best formula is $((T+AP)/2)^3$
Rahmouni et al, 1992 [12] USA	Moderate 48	Radical prostat- ectomy, cancer stage A or B	Previous TURP	TRUS underestimate specimen weight. Mean 35.5 vs 50.6 ml. SD 16.8 assuming weight is correct

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.1 fortsättning

Author, year, reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Sajadi et al, 2007 [15] USA	Moderate 1 309	SEARCH database, radical prostat- ectomy after 1995	Androgen depriva- tion, radiation therapy, T1a, T1b, missing data	TRUS correlation coefficient 0.69. Mean difference 9.6 ml SDdiff 11.4. Relative difference 22.9% SD 20.6 median rel error 41% for TRUS vol <20 ml, 17–21% for vol >20 ml. Absolute error 12 ml for vol <20 ml and 18 ml for vol >20 ml
Tewari et al, 1996 [13] USA	Moderate 36, 48	LUTS, $Q_{\max}$ <15 ml/s, PVR <300 ml, PSA <40, randomised finas- teride study	Prostate cancer, neurogenic bladder	US vs MRI SD 6.8 ml, 19.9%, US vs speci- men weight SD 28 ml, 34.6%
Tong et al, 1998 [20] Canada	High 15, 4+4 observers	Images from patients	Not stated	SD intra obs 9.5 ml, relative 11.5%, inter obs 11.6, relative 13.5%
Yip et al, 1991 [7] Hong Kong	Moderate 61	Autopsy specimens without prostatic pathology	Not stated	Regression with lon- gitudinal and antero- posterior diameter best and better than ellipsoid formula
Yuen et al, 2002 [21] Singapore	Moderate 22	TURP, retention or severe symptoms, 56–79 years	Not stated	Prostate volume 2.7 and 9.2 ml smaller at bladder volumes 400 and 500 ml

BPH = benign prostatic hyperplasia; DRE = digital rectal examination; ICC = intraclass correlation coefficient; LUTS = lower urinary tract symptoms; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; TRUS = transrectal ultrasound; TURP = transurethral resection of the prostate

Redovisning av resultat

I fem studier som bedömde olika formler för att beräkna prostatavolymen var resultatet heterogen [2–6]. Man kom fram till olika resultat när det gällde vilka formler som var bäst. Trots detta rekommenderades oftast att man skulle använda formeln för en treaxlig (eng: scalene) ellipsoid med tre olika diametrar (axlar). I den sjätte studien fann man att en regressionsformel var bäst [7]. Rent matematiskt har regressionsformler den fördelen att man undviker en systematisk över- eller underskattning av prostatastorleken.

I två studier fann man att ultraljud underskattar prostatastorleken med 6 respektive 15 ml [3,12] och i en tredje med 23 procent [8]. Miyazaki och medarbetare utförde regressionsanalys som visade att underskattningen ökar med ökande prostatavolym [9]. I en studie fann man istället att ultraljud överskattar prostatavolymen med 17 ml [6]. Eventuellt kan det avvikande resultatet förklaras av att man använde preparatvikt vid öppen operation som referensmetod. Yuen och medarbetare visade att volymen blev 3 respektive 9 ml mindre om blåsan fylldes till 400 eller 500 ml [21].

Den intraindividuell variationen för skattning av prostatastorleken med planimetrisk metod och angiven i standardavvikelse var i tre studier 0,4–5,1 ml [3,10,11]. Vid beräkning av prostatavolymen med formeln för en ellipsoid var standardavvikelsen 6,0–16,8 ml [3,12,13]. Aarnink fann att medelskillnaden mellan två undersökningar var ungefär 3,5 procent [14]. I två andra studier angavs skillnaden till 10–12 procent [8] eller att den ligger inom ± 20 procent [15]. I tre studier där reliabiliteten angivits med korrelationskoefficienter var "intraclass correlation coefficient" 0,96 [16], Pearsons korrelationskoefficient 0,84 [17] och slutligen 0,79 respektive 0,89 vid jämförelse med preparatvikt [18,19].

Variationen mellan bedömare var 11,6 ml eller 13,5 procent mätt som standardavvikelse och variationen inom en och samma bedömare vid bedömning av samma undersökning var 9,5 ml eller 11,5 procent.

Tabell 4.7.2 Inkluderade studier avseende TRUL:s (prostatavolymen) förmåga att diagnostisera avflödeshinder och förutsäga behandlingsresultat. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Agrawal et al, 2008 [31] Nepal	100 men Diagnosis of BPH, age 67.5 years, SD 8.5, range 48–85 years	Not stated Previous surgery, prostate cancer, urethral stricture, neuropathic bladder
Elliot et al, 1996 [11] Canada	6 Cadaver prostates, 25–100 ml	Not stated Not stated
Girman et al, 1995 [32] USA	471 men Men 40–79 years, 55% response rate, 25% invited for examination	Not stated Prostate cancer, prostatic surgery, conditions interfering with voiding except BPH
Kaplan et al, 1995 [25] USA	61 men Symptomatic prostatism	Not stated Prostate cancer, neurogenic bladder, previous therapy
Kojima et al, 1997 [29] Japan	85 men Moderate to severe symptoms according to IPSS, performed TRUS and pressure-flow study, 51–89 years	Not stated Neurogenic bladder, prostate cancer, urethral stricture

TRUS	Reference test	Results	Study quality Comments
Abdominal US	$Q_{\max}$, flow measurement not described	-0.419	Moderate Pearson correlation coefficient
5 MHz side-firing probe, ATL UM-9, Advanced Technology Laboratories, fixed probe holder recording 2D images at different angles, own computer program for 3D reconstruction, planimetry of slices	Water displacement in graduated cylinder.	1,00	Moderate
Ellipsoidal formula	$Q_{\max}$, portable flowmeter	Correlation -0.21	Moderate Spearman correlation coefficient
Brüel & Kjaer 1846 with 1850 radial and 8537 longitudinal probes, ellipsoidal formula, one examiner	Pressure-flow, 10 Ch transurethral catheter, Lifetech Janus system, Dantec 1000 flowmeter	Correlation $Q_{\max}$ -0.20, $P_{\det}Q_{\max}$ 0.13	Moderate Transission zone volume better Pearson correlation coefficient
Chair-type scanner, SSD 520, Aloka, 5.0 MHz, planimetry with 5 mm intervals, Finetec Image Measuring System	$Q_{\max}$ not described, 5 Ch transurethral catheter, rectal catheter, polygraph system, Nihon Koden	$Q_{\max}$ 0.11, $P_{\det}Q_{\max}$ 0.35, AG-number 0.36, Schäfer grade 0.35	Moderate PCAR better sensitivity 0.77 and specificity 0.75

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.2 fortsättning

Author, year reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Kuo et al, 1993 [42] Taiwan	400 men Diagnosis of BPH and operated, with and without a catheter, 45–96 years (TURP 335, Open op 16, TUIP 49)	10 without TRUS Not stated
Kurita et al, 1996 [35] Japan	64 men BPH diagnosed from history, symptoms, physical examination, TRUS, biopsy if elevated PSA, treatment with tamulosine, 55–88 years	4 men Prostate cancer, prostatitis, bladder stones, stricture, diabetic neuropathy, urinary retention, previous surgery, severe disease
Kurita et al, 1996 [34] Japan	43 men BPH diagnosed from history, symptoms, physical examination, TRUS or X-ray, treatment with TUMT	0 men Prostate cancer, urinary retention, neurogenic bladder, infection, stricture, previous therapy
Kurita et al, 1997 [33] Japan	128 men BPH diagnosed from history, symptoms, physical findings, TRUS or X-ray, 51–80 years, IPSS >13 or $Q_{\max}$ <15 ml/s, biopsy if elevated PSA or suspicious DRE, randomised drug trial	7 men Prostate cancer, prostatitis, stricture, diabetic neuropathy, urinary retention, previous therapy
Kurita et al, 1998 [36] Japan	331 (64 AUR) Symptomatic BPH, with and without acute urinary retention, IPSS >7, 51–84 years	14 with prostate cancer Prostate cancer, prostatitis, stricture, neurogenic bladder, chronic urinary retention, TURP or drug treatment for BPH

TRUS	Reference test	Results	Study quality Comments
Prostatic size and intravesical growth were evaluated	Patient satisfied with voiding condition, improved irritative symptoms and $Q_{\max} > 15$ ml/s	Between large and small adenoma LR+ 5.07 LR- 0.69 Between small and no adenoma LR+ 1.19 LR- 0.49	Moderate
One examiner, 5 MHz, Aloka UST-670P-5 with SSD-2000 us system, formula for ellipsoid	$Q_{\max}$, voided volume >150 ml, Dantec UD 5500	Correlation 0.05	Moderate Pearson or Spearman correlation coefficient
TRUS, one examiner, Aloka SSD-650CL with UST-665P-5 transducer, 5 MHz, ellipsoidal formula	$Q_{\max}$, Dantec UD 5500, voided volume >150 ml	Correlation 0.12	Moderate Spearman correlation coefficient
Aloka SSD-2000 with UST-670P-5, ellipsoid formula, one examiner	$Q_{\max}$, Dantec UD 5500	Correlation -0.04	Moderate Spearman correlation coefficient
One examiner, SSD 2000, Aloka, UST-670P-5 probe, 5 MHz, ellipsoidal formula	$Q_{\max}$, UD 5500, Dantec	-0.37	Moderate Pearson correlation coefficient, PCAR worse

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.2 fortsättning

Author, year reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Lepor et al, 1997 [37] USA	93 men Referral for BPH, elevated PSA or abnormal DRE, biopsy if elevated PSA, abnormal DRE and life expectancy >10 years	Not stated Prostate cancer
Lim et al, 2006 [22] Singapore	114 men LUTS suggestive of BPE, >50 years	19 incomplete data Previous pelvic surgery, previous pelvic trauma, radiation therapy, diabetic cystopathy, neurogenic bladder, high PSA had biopsy before inclusion
Marberger et al, 2000 [44] Multinational	4 222, 2 785 with TRUS Patients from 3 randomised finasteride trials, at least two moderate but no more than two severe symptoms, enlarged prostate, PSA <10 ng/ml, PVR <151 ml, $Q_{\max}$ 5–15 ml/s and voided volume >150 ml	Not stated Prostate cancer
Mariappan et al, 2007 [46] Great Britain	57 of 121 men Men with AUR, >50 years, clinically benign prostate, retention volume <1 500 ml	0 men Prostate cancer, neurological disease, severe disease, prostatic surgery, stricture, renal insufficiency, anticholinergics, previously failed TWOC, did not receive alpha-blocker
Milonas et al, 2003 [38] Lithuania	Patients with BPH, mean age 68.3 years	Neurogenic bladder, prostate cancer
Ockrim et al, 2001 [26] Great Britain, Italy	384 men Consecutive patients, 64 years (SD 12.3), interventional treatment considered	<10% with missing data Neurologic disease, previous therapy

TRUS	Reference test	Results	Study quality Comments
TRUS, Bruel & Kjaer 1846 with B551 transducer, 7.5 MHz, ellipsoidal formula	$Q_{\max}$, not described	Correlation −0.40	Moderate Spearman correlation coefficient
Transabdominal, not described otherwise, reference to previous paper	According to ICS, AG-number, not described otherwise	Between 0.31 and 0.51	Moderate IPP and PSA are also evaluated. IPP best, PSA second best
Not stated	Acute urinary retention assessed by investigator and an independent endpoint committee	LR+ 1.52 LR− 0.65	Moderate
Machine not stated, 7 MHz, ellipsoidal formula, PV and IPP measured	Successful trial without catheter	LR+ 2.45 LR− 0.41	Moderate Sensitivity estimated from graph
Siemens Sonoline SI-250, 5–7.5 MHz, ellipsoidal formula	Acute urinary retention	LR+ 1.63 LR− 0.61	Moderate Values from graph
TRUL, Sonoline SI 250, Siemens, ellipsoidal formula	Pressure-flow, 8 Ch transurethral catheter, $Q_{\max}$, best of two voidings, BOOI	Correlation using log volumes, total vol 0.40. Transition zone 0.43, transition zone index 0.42	Moderate Pearson? Prostate volume combined with $Q_{\max}$ and residual urine is also given

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.2 fortsättning

Author, year reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Ohtani et al, 1999 [43] Japan	56 men TURP, 53–84 years	Not stated Previous treatment, neurogenic bladder, prostate and bladder cancer
Rathaus et al, 1991 [19] Israel	Patients with BPH undergoing suprapubic prostatectomy	Not stated
Reis et al, 2008 [24] Brazil	LUTS, normal urinalysis, age 64.9 years (56–73)	Previous surgery, neoplasia, bladder stone, neurological abnormality, alpha-blocker, anticholinergics, antiandrogens
Rosier et al, 1995 [27] The Netherlands	521 men Men with LUTS who performed pressure-flow studies	Not stated Not stated
Slawin et al, 2006 [45] USA	3 randomised trials, >50 years, PSA 1.5–10, enlarged prostate, IPSS >7	Not stated in this paper
Steele et al, 2000 [23] USA	LUTS, 66.7 years (SD 7.5)	Prostate cancer, stricture, previous therapy, neurologic history, significant disease
Tan et al, 2003 [47] Singapore	100 men Acute urinary retention, 50–90 years	0 Prostatic cancer, recurrent or chronic retention, infection, hydronephrosis, renal impairment, neurologic disease
Terris et al, 1998 [39] USA	42 men TRUS + biopsy, no BPH, infection or prostate cancer diagnosis	Not stated Androgen and radiation therapy, incomplete data, no consent

TRUS	Reference test	Results	Study quality Comments
Aloka SSD-1200 with UST 671, 5/7.5 MHz, ellipsoid formula	$Q_{\max}$, flowmetry not described; Improvement in IPSS, bother and $Q_{\max}$	Correlation $Q_{\max}$ 0.05; Change in: IPSS 0.22 Bother 0.11 $Q_{\max}$ 0.35	Moderate Pearson correlation coefficient TZV and TZI better than prostate volume
Transperineal US, 5 MHz, ellipsoid formula	Suprapubic prostatectomy, specimen weight	0.89	Correlation coefficient not stated, large prostates underestimated
Abdominal US, Toshiba Powervision 6000, 3–6 MHz, >100 ml in bladder	Pressure-flow study according to Goos Urodynamic Practise, BOOI	LR+ 2.23 LR– 0.45	Area under ROC 0.72, values from figure
Kretz Combison 330, 7.5 MHz, planimetry with 4 mm intervals	Pressure-flow, transurethral, 8 Ch catheters, microtip, MMS UD 2000 system, URA, pmuo, Atheo, Schäfer class $Q_{\max}$, pressure-flow	Correlation $Q_{\max}$ –0.20 Pdet $Q_{\max}$ 0.29 pmuo 0.32 Atheo –0.19 URA 0.32	Moderate PPV: Schäfer grade 2–6 0.80 URA 0.69
Prostate volume, method not described	Acute urinary retention or surgical intervention	Hazard ratio 1.29 sign	Moderate
TRUS, 7.5 MHz	Pressure-flow, 7 Ch urethral catheter, 8 Ch rectal catheter, ICS diagram	LR+ 1.94 LR– 0.53	Moderate
Transabdominal US, 3.5 MHz, not described otherwise	Trial without catheter, successful if $Q_{\max}$ >10 ml/s and PVR <100 ml	Same mean prostate volume in both groups	Moderate
Ellipsoid formula, T^2 *AP and T^3 used as diameters for PV <80 and >80 ml respectively	$Q_{\max}$, not described	Correlation –0.33	Moderate TZ better Pearson correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.7.2 fortsättning

Author, year reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Tewari et al, 1995 [48] USA	Symptoms of BPH, $Q_{\max}$ <15 ml/s, PVR <300 ml, randomized finasteride trial	Prostate cancer, PSA >40, high creatinine or liver function tests
Tsukamoto et al, 2007 [40] Japan	LUTS, 2 measurements of prostate volume, 69.5 years SD 6.5	Prostate cancer, surgery or hormonal treatment between visits
Vesely, 2003 [30] Sweden	153 men LUTS and suspected BOO without neurological disease, 48–86 years	Not stated Not stated
Vesely et al, 2003 [41] Sweden	946 men LUTS suggestive of BPE referred to dept of urology	592 men Biopsy if suspicion of cancer, prostate cancer excluded, incomplete investigations
Watanabe et al, 2002 [28] Japan	51 men LUTS, men 49–84 years	0 men Stricture, bladder neck stenosis

AG-number = Abrams-Griffiths number ; AP = anterior-posterior diameter; AUR = acute urinary retention; BOO = bladder outlet obstruction; BPH = benign prostatic hyperplasia; DAMPF = adjusted mean PURR factor; DRE = digital rectal examination; ICS = International Continence Society; IPP = intravesical prostatic protrusion; IPSS = international prostate symptom score; LUTS = lower urinary tract symptoms; LR = likelihood ratio; PCAR = presumed circle area ratio; PPV = positive predictive value; PVR = post-void residual urine; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; ROC = receiver operating characteristic; SD = standard deviation; TRUL = transurethral microwave thermotherapy of lower urinary tract symptoms; TRUS = transrectal ultrasound; TUIP = transurethral incision of the prostate; TUMT = transurethral microwave thermotherapy; TURP = transurethral resection of the prostate; TWOC = trial without catheter; TZI = transition zone index; TZV = transition zone volume; URA = urethral resistance factor; US = ultrasound

TRUS	Reference test	Results	Study quality Comments
Siemens SI-200, 5, 6 and 7.5 MHz, ellipsoidal formula, one examiner	Change in $Q_{\max}$, not described	42.4 vs 36.7 ml	Moderate TZI better
TRUS, Bruel & Kjaer type 2002, ellipsoidal formula	$Q_{\max}$, method not described	-0.03	Moderate Spearman correlation coefficient
Brüel & Kjaer UA 1082, ellipsoidal formula	Pressure-flow study, Uro Dyn 2000, MMS, DAMPF	Correlation $Q_{\max}$ -0.16 DAMPF 0.36	Moderate Pearson correlation coefficient
Brüel & Kjaer UA1082r, ellipsoidal formula	Uro Dyn 2000, MMS, voided volume >125 ml, visual inspection not stated $Q_{\max}$	Correlation -0.18	Moderate Spearman correlation coefficient
Abdominal US, Toshiba SSA-2604, 3,75 MHz, ellipsoid formula	Pressure-flow, Dantec UD5500, transurethral 8 Ch and rectal balloon, URA and Schäfer grade	Correlation 0.69	Moderate Pearson?

4.7.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet och behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

Sjutton studier har inkluderats (Tabell 4.7.2). Sambandet mellan prostatastorlek och uretraresistans har utvärderats med sannolikhetsskvor i tre studier [22–24] och med korrelation i ytterligare sex [25–30]. I alla studierna ingick män med LUTS, och studiekvaliteten bedömdes som medelhög.

Sambandet mellan prostatastorlek och maximalt flöde utvärderades enbart med korrelationskoefficient i 16 studier [25–27,29–41]. I en studie ingick män från populationen, i en män som undersöktes med prostatabiopsi och i de övriga män med LUTS eller BPH. I åtta av 16 studier ingick 100 eller flera män. Studiekvaliteten bedömdes vara medelhög i alla studierna.

Prostatastorlekens förmåga att förutsäga resultatet av operation utvärderades i två studier, i en med sannolikhetsskvor [42] och i en med korrelationsanalys [43]. Antalet patienter var 400 respektive 56. Förmågan att förutsäga resultatet av läkemedelsbehandling utvärderades också i två studier, i den ena med LR-värden [44] och i den andra med multivariatanalys och "hazard ratio" [45]. Antalet män i studierna var 2 785 respektive 4 325. I två studier med 57 respektive 100 män utvärderades förmågan att utvärdera resultatet av kateterdragning efter akut urinstämning [46,47]. I en studie med 89 män studerades prostatastorlekens förmåga att förutsäga akut urinstämning hos patienter med BPH [38]. Alla studierna bedömdes ha medelhög studiekvalitet.

Redovisning av resultat

Prostatastorlekens förmåga att diagnostisera obstruktion mätt med sannolikhetsskvor var LR+ 1,9–2,2 och LR– 0,45–0,65 [22–24]. Mätt med korrelationskoefficient var den 0,13–0,69 med medianvärdet 0,38, vilket ungefär motsvarar LR+ 1,7 och LR– 0,59 [22,23,25–30].

Sambandet mellan prostatastorlek och maximalt flöde utvärderades endast med korrelationskoefficient. Denna varierade mellan 0,05 och

−0,42 med medianvärdet −0,19 vilket ungefär motsvarar LR+ 1,3 Och LR− 0,77 [25–27,29–41].

Med ett relativt högt gränsvärde var LR+ 5,1 och LR− 0,69 för ultraljuds förmåga att förutsäga resultatet vid operation [42]. Korrelationen mellan prostatastorlek och förändring av IPSS var i en annan studie 0,22, vilket motsvarar mycket sämre LR-värden [43]. LR-värden för att förutsäga akut urinstämning under läkemedels- eller placebobehandling var LR+ 1,5 och LR− 0,65 [44]. I en annan studie med multivariatanalys var prostatastorlek en signifikant faktor med "hazard ratio" 1,29 [45]. De två studier, som undersökte prostatastorleken betydelse för att kateterdragning efter akut urinstämning skulle lyckas, visade divergerande resultat. I en studie hade prostatastorleken inte någon betydelse [47], och i den andra var LR+ 2,4 och LR− 0,41 [46]. Förmågan att förutsäga akut retention vid exspektans var också begränsad, LR+1,6 och LR− 0,61 [38].

4.7.7 Diskussion

I de studier som kom fram vid sökningen är överensstämmelsen mellan den totala prostatavolymen skattad med TRUL och mer precisa mätningar av prostatavolymen överraskande dålig. Planimetri med magnetkamera (MRI) stämmer relativt bra med mätning av preparat [48]. En motsvarande studie för planimetri med ultraljud visade också god överensstämmelse med preparatvolym [11]. Då prostatavolymen skattas genom mätning av tre diametrar underskattas prostatavolymen och felet ökar med prostatas storlek. Underskattningen beror sannolikt till stor del på att prostata är mer kantig än en ellipsoid.

Den intraindividuell variationen varierar mycket mellan studier. I studier med hög reliabilitet är skillnaden mellan två mätningar mindre än 10 ml eller 10 procent, och för studier med lägre reliabilitet kan skillnaden mellan två mätningar vara mer än 30 ml eller 20 procent. För att mäta prostatavolymen med mindre än 10 ml fel från det sanna medelvärdet behövs det en mätning om man har hög reliabilitet och fem mätningar om man har låg.

Prostatavolymen är endast svagt korrelerad till maximalt flöde. Sambandet med avflödeshinder är något starkare med värdena LR+ ungefär

2 och LR– ungefär 0,5. Förmågan att förutsäga resultatet av operation varierade, i en studie var den måttligt god och i en studie låg. Även prostatavolymens förmåga att förutsäga resultatet av läkemedelsbehandling och kateterdragningsförsök var låg med LR+ cirka 1,5 respektive cirka 2. En brist i studierna är att man inte tagit hänsyn till den dåliga reproducerbarheten hos variablerna. Faktorn prostatavolym kan inte ensam diagnostisera avflödeshinder, men ökar man reproducerbarheten kan man eventuellt öka den diagnostiska informationen. I vissa av de granskade artiklarna har man även utvärderat övergångszonsvolymen och övergångszonsindex. Övergångszonsvolymen är svårare att mäta, men man fann regelmässigt att denna variabel gav mer diagnostisk information än prostatas totalvolym. Genom att mäta hur mycket prostata buktar upp i blåslumen, ("intravesical prostatic protrusion"), kan man sannolikt också öka den diagnostiska informationen.

Referenser

1. Mombini H. The relationship between weight as well as the kind of prostate hypertrophy and the response to Tamulosine, a specific alpha-blocker. *Urol J* 2004;1:115-6.
2. Aarnink RG, de la Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Formula-derived prostate volume determination. *Eur Urol* 1996;29:399-402.
3. Eri LM, Thomassen H, Brennhovd B, Haheim LL. Accuracy and repeatability of prostate volume measurements by transrectal ultrasound. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:273-8.
4. Kimura A, Kurooka Y, Hirasawa K, Kitamura T, Kawabe K. Accuracy of prostatic volume calculation in transrectal ultrasonography. *Int J Urol* 1995;2:252-6.
5. Littrup PJ, Williams CR, Egglin TK, Kane RA. Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. Part II. Accuracy of in vitro and in vivo techniques. *Radiology* 1991; 179:49-53.
6. Passas J, Rodriguez Antolin A, Leiva O. [Volumetric correlations of prostatic adenoma by transrectal ultrasonography]. *Actas Urol Esp* 1994;18 Suppl:365-8.
7. Yip YL, Chan CW, Li CK, Chu V, Lau ML. Quantitative analysis of the accuracy of linear array transrectal ultrasound in measurement of the prostate. *Br J Urol* 1991;67:79-82.
8. al-Rimawi M, Griffiths DJ, Boake RC, Mador DR, Johnson MA. Transrectal ultrasound versus magnetic resonance imaging in the estimation of prostatic volume. *Br J Urol* 1994;74:596-600.
9. Miyazaki Y, Yamaguchi A, Hara S. The value of transrectal ultrasonography in preoperative assessment for transurethral prostatectomy. *J Urol* 1983;129:48-50.
10. Hendrikx AJ, Wijkstra H, Maes RM, Laduc R, Ellens RA, Semmelink HJ, et al. Audex Medical, a new system for digital processing and analysis of ultrasonographic images of the prostate. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;137:95-100.
11. Elliot TL, Downey DB, Tong S, McLean CA, Fenster A. Accuracy of prostate volume measurements in vitro using three-dimensional ultrasound. *Acad Radiol* 1996;3:401-6.
12. Rahmouni A, Yang A, Tempany CM, Frenkel T, Epstein J, Walsh P, et al. Accuracy of in-vivo assessment of prostatic volume by MRI and transrectal ultrasonography. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:935-40.
13. Tewari A, Indudhara R, Shinohara K, Schallow E, Woods M, Lee R, et al. Comparison of transrectal ultrasound prostatic volume estimation with magnetic resonance imaging volume estimation and surgical specimen weight in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Ultrasound* 1996;24:169-74.
14. Aarnink RG, De La Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H. Reproducibility of prostate volume measurements from transrectal ultrasonography by an automated and a manual technique. *Br J Urol* 1996;78:219-23.

15. Sajadi KP, Terris MK, Hamilton RJ, Cullen J, Amling CL, Kane CJ, et al. Body mass index, prostate weight and transrectal ultrasound prostate volume accuracy. *J Urol* 2007;178:990-5.
16. Griffiths KA, Ly LP, Jin B, Chan L, Handelsman DJ. Transperineal ultrasound for measurement of prostate volume: validation against transrectal ultrasound. *J Urol* 2007;178:1375-9; discussion 1379-80.
17. Huang Foen Chung JW, de Vries SH, Raaijmakers R, Postma R, Bosch JL, van Mastrigt R. Prostate volume ultrasonography: the influence of transabdominal versus transrectal approach, device type and operator. *Eur Urol* 2004;46:352-6.
18. Cabello Benavente R, Jara Rascon J, Monzo JI, Lopez Diez I, Subira Rios D, Lledo Garcia E, et al. [Volume determinations of the whole prostate and of the adenoma by transrectal ultrasound: correlation with surgical specimen]. *Actas Urol Esp* 2006;30:175-80.
19. Rathaus V, Richter S, Nissenkorn I, Goldberg E. Transperineal ultrasound examination in the evaluation of prostatic size. *Clin Radiol* 1991;44:383-5.
20. Tong S, Cardinal HN, McLoughlin RF, Downey DB, Fenster A. Intra- and inter-observer variability and reliability of prostate volume measurement via two-dimensional and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:673-81.
21. Yuen JS, Ngip JT, Cheng CW, Foo KT. Effects of bladder volume on transabdominal ultrasound measurements of intravesical prostatic protrusion and volume. *Int J Urol* 2002;9:225-9.
22. Lim KB, Ho H, Foo KT, Wong MY, Fook-Chong S. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. *Int J Urol* 2006;13:1509-13.
23. Steele GS, Sullivan MP, Sleep DJ, Yalla SV. Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2000;164:344-8.
24. Reis LO, Barreiro GC, Baracat J, Prudente A, D'Ancona CA. Intravesical protrusion of the prostate as a predictive method of bladder outlet obstruction. *Int Braz J Urol* 2008;34:627-33; discussion 634-7.
25. Kaplan SA, Te AE, Pressler LB, Olsson CA. Transition zone index as a method of assessing benign prostatic hyperplasia: correlation with symptoms, urine flow and detrusor pressure. *J Urol* 1995;154:1764-9.
26. Ockrim JL, Laniado ME, Patel A, Tubaro A, St Clair Carter S. A probability based system for combining simple office parameters as a predictor of bladder outflow obstruction. *J Urol* 2001;166:2221-5.
27. Rosier PF, de la Rosette JJ. Is there a correlation between prostate size and bladder-outlet obstruction? *World J Urol* 1995;13:9-13.
28. Watanabe T, Miyagawa I. New simple method of transabdominal ultrasound to assess the degree of benign prostatic obstruction: size and horizontal shape of the prostate. *Int J Urol* 2002;9:204-9.
29. Kojima M, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Watanabe M, Watanabe H.

Correlation of presumed circle area ratio with infravesical obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1997;50:548-55.

30. Vesely S, Knutson T, Fall M, Damber JE, Dahlstrand C. Clinical diagnosis of bladder outlet obstruction in men with lower urinary tract symptoms: reliability of commonly measured parameters and the role of idiopathic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2003;22:301-5.

31. Agrawal CS, Chalise PR, Bhandari BB. Correlation of prostate volume with international prostate symptom score and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Nepal Med Coll J* 2008;10:104-7.

32. Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, et al. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol* 1995;153:1510-5.

33. Kurita Y, Masuda H, Suzuki K, Fujita K, Kawabe K. Transition zone ratio and prostate-specific antigen density as predictors of the response of benign prostatic hypertrophy to alpha blocker and anti-androgen therapy. *Br J Urol* 1997;80:78-83.

34. Kurita Y, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K, Kawabe K. Transrectal ultrasonography to predict the clinical outcome of transurethral microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 1996;3:448-53.

35. Kurita Y, Ushiyama T, Suzuki K, Fujita K, Kawabe K. Transition zone ratio and prostate-specific antigen density: the index of response of benign prostatic

hypertrophy to an alpha blocker. *Int J Urol* 1996;3:361-6.

36. Kurita Y, Masuda H, Terada H, Suzuki K, Fujita K. Transition zone index as a risk factor for acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;51:595-600.

37. Lepor H, Nieder A, Feser J, O'Connell C, Dixon C. Total prostate and transition zone volumes, and transition zone index are poorly correlated with objective measures of clinical benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997;158:85-8.

38. Milonas D, Trumbleckas D. Prostate-specific antigen and transition zone index - powerful predictors for acute urinary retention in men with benign prostatic hyperplasia. *Medicina (Kaunas)* 2003;39:1071-7.

39. Terris MK, Afzal N, Kabalin JN. Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate, and post-void residual volume. *Urology* 1998;52:462-6.

40. Tsukamoto T, Masumori N, Rahman M, Crane MM. Change in International Prostate Symptom Score, prostate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia followed longitudinally. *Int J Urol* 2007;14:321-4; discussion 325.

41. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:322-8.

42. Kuo HC, Chang SC, Hsu T. Predictive factors for successful surgical outcome of benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol* 1993;24:12-9.
43. Ohtani T, Hayashi Y, Kishino TE, Fujimoto K, Hirao Y, Ozono S, et al. A new parameter in decision making for transurethral electroresection of benign prostate hyperplasia. *Eur Urol* 1999;35:185-91.
44. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, Malice MP, Gabriel M, Pappas F, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000;38:563-8.
45. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG, Wilson T. Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 67:84-8.
46. Mariappan P, Brown DJ, McNeill AS. Intravesical prostatic protrusion is better than prostate volume in predicting the outcome of trial without catheter in white men presenting with acute urinary retention: a prospective clinical study. *J Urol* 2007;178:573-7; discussion 577.
47. Tan YH, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *J Urol* 2003;170:2339-41.
48. Tewari A, Shinohara K, Narayan P. Transition zone volume and transition zone ratio: predictor of uroflow response to finasteride therapy in benign prostatic hyperplasia patients. *Urology* 1995;45:258-64; discussion 265.

4.8 Storleksbestämning av prostata med rektalpalpation

4.8.1 Sammanfattning av resultat

- Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen av storleksbedömning av prostata med rektalpalpation är för en och samma individ (95% konfidensintervall ± 22 ml).
- Vid skattning av prostatavolymen med rektalpalpation finns det ett systematiskt fel med underskattning av den sanna storleken. Mer detaljerad analys visar att volymer under cirka 25 ml överskattas något och att volymer över cirka 30 ml underskattas relativt kraftigt.
- Det går inte att avgöra hur överensstämmelsen är mellan rektalpalpation och TRUL för olika bedömare. Tillgängliga data talar för att olika bedömare skattar prostatavolymen olika bra vid jämförelse med TRUL.
- Rektalpalpation har begränsad förmåga att diagnostisera en stor prostata (LR+ cirka 1,6 och LR– 0,3). Sensitiviteten är låg och specificiteten hög för att diagnostisera prostatavolymer över 50 ml. Resultaten är något heterogena, framför allt avviker en studie med betydligt bättre överensstämmelse än övriga.
- Det går inte att avgöra om storleksbedömning av prostata med rektalpalpation har förmåga att diagnostisera avflödeshinder.
- Det går inte att avgöra om storleksbedömning av prostata med rektalpalpation kan förutsäga behandlingsresultat (fortsatt god urineringsförmåga efter akut urinstämning och lyckad kateterdragning LR+ 2 och LR– 0,5).

Kommentarer

Rektalpalpation behöver användas för storleksbestämning av prostata vid vårdcentraler även om precisionen inte är så bra. Genom att man blir medveten om tendensen att man uppfattar att prostata har en storlek nära medelvärdet på 25–30 ml bör man kunna kompensera något

för detta systematiska fel. Genom att utföra flera oberoende undersökningar, gärna med olika undersökare, bör precisionen kunna förbättras. Det behövs studier som undersöker om rektalpalpation tillsammans med miktionsundersökningar kan avgöra om vissa patientgrupper har stor sannolikhet att ha eller inte ha avflödeshinder.

4.8.2 Introduktion

Före 1990 var prostatapalpation den viktigaste undersökningen för att bedöma om patienten kunde ha prostatacancer och för att bedöma prostatastorleken. Sedan dess har PSA etablerats som det känsligaste testet för att hitta prostatacancer. Prostatapalpationen finns dock kvar för att hitta tumörer som är så stora att de är palpabla. Prostatapalpationens roll för att diagnostisera prostatacancer granskas inte i denna rapport. Sedan cirka 1990 finns ultraljudsapparater för TRUL (transrektal ultraljudsundersökning) på specialistläkarmottagningar. TRUL har bättre precision än prostatapalpation för att mäta prostatastorleken och är därför den metod som i allmänhet används av urologspecialister. På vårdcentraler har man inte ultraljudsapparater som kan användas för TRUL och där är man alltså fortfarande hänvisad till att använda rektalpalpation.

Allmän beskrivning av prostatapalpation

Prostatapalpationen görs bäst med patienten stående och lätt framåtlutad genom att t ex ta stöd mot undersökningsbritten. Fördelen med stående är att prostata sjunker nedåt. Blåsan bör vara tömd.

Fördelar och nackdelar med prostatapalpation

Prostatapalpation har inga andra nackdelar än att patienten kan uppleva undersökningen som besvärande. En fördel med undersökningen är att man i enstaka fall kan palpera en blås- eller rektaltumör och att man kan få misstanke på neurogen rubbning genom dålig analtonus eller knipförmåga.

4.8.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Finns det systematiska fel vid storleksbestämning av prostata med rektalpalpation?
- Hur stor är den intraindividella variationen för storleksbestämning av prostata med rektalpalpation?
- Hur väl kan storleksbestämning av prostata med rektalpalpation diagnostisera lågt $Q_{\max}$?
- Hur väl kan storleksbestämning av prostata med rektalpalpation diagnostisera BPO?
- Hur väl kan storleksbestämning av prostata med rektalpalpation förutsäga behandlingsresultat?

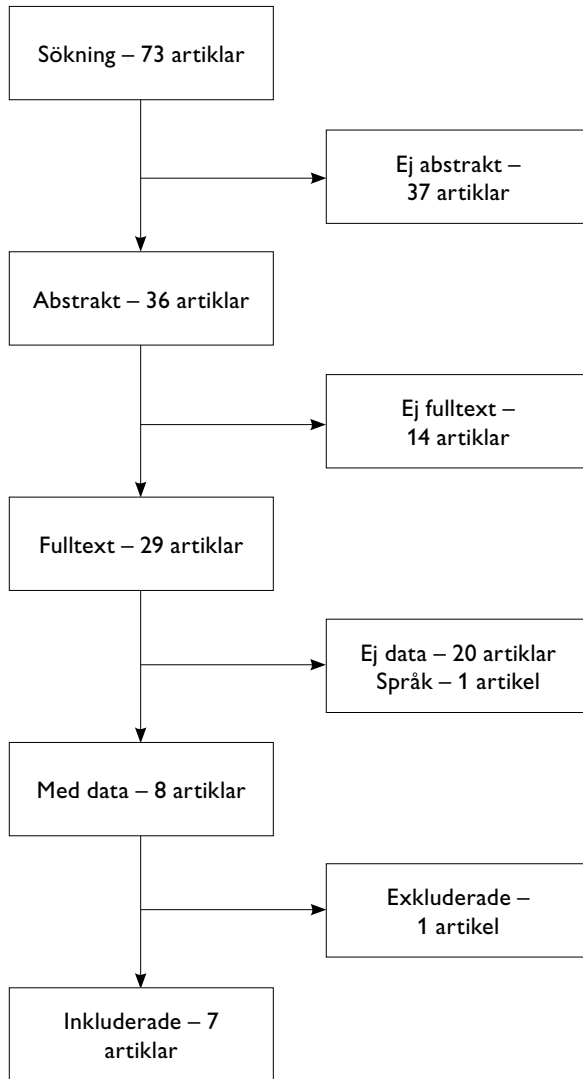
4.8.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.8.1. En artikel exkluderades pga att den var en dubblettpublikation [1].

4.8.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Endast en studie har skattat variationen för en och samma bedömare och variationen mellan olika bedömare [2]. Detta gjordes i en stor screeningstudie för prostatacancer där bedömarna var specialutbildade sköterskor och endast de som utförde minst 100 bedömningar inkluderades. Varje individ genomgick oftast tre till fyra undersökningar. I en studie ingick 39 män med akut urinretention som bedömdes av en erfaren urolog och av två urologer med olika erfarenhet under utbildning [3]. I en studie samt en artikel som beskrev fyra studier bedömdes systematiska fel vid rektalpalpation jämfört med mätning med TRUL [3,4].



Figur 4.8.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

Tabell 4.8.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author Year Reference Country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Cheng et al, 2004 [3] China	High	Consecutive patients with acute urinary retention	Not stated	Correlation between examiners 0.57, 0.54 and 0.64 Underestimations are larger than overestimations
Pinsky et al, 2006 [2] USA	Moderate	One arm of screening study, men 55–74 years	Prostate, pulmonary, colorectal cancer, finasteride	SDinterobserver 11.1 ml SDintraobserver 11.3 ml Average error: 1 measurement 13 ml, 47% Average of 3–4 measurements and same observer 5 ml, 12%

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.8.1 fortsättning

Author Year Reference Country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproducibility etc
Roehrborn et al, 1997 [4] USA	Moderate	471 men Subsample from Olmsted county epidemiological study, 40–79 years. Previous surgery, prostate cancer urinary tract disease other than BPH excluded	74 men Not stated	Underestimation 48–59% for different sizes
	Moderate	480 men Subsample from epidemiological study, 40–79 years, moderate–severe symptoms, $Q_{\max} < 15$ ml/s or unable to void 150 ml	Not stated	Small prostates overestimation 3–18% Underestimation. 30–39 ml 9–12% 40–49 ml 25–34% >50 ml 25–34%
	Moderate	1 222 men Randomised drug trial, 45–80 years, moderate–severe symptoms, $Q_{\max} < 15$ ml/s	Not stated	The variability varied between examiners
	Moderate	100 50–75 years, moderate–severe symptoms, $Q_{\max} < 15$ ml/s	Not stated	

$Q_{\max}$ = maximum flow rate

Redovisning av resultat

I studien av Pinsky och medarbetare berodde endast 28 procent av variationen på olikheter i prostatastorlek [2]. Trettiosju respektive 36 procent berodde på variation mellan olika bedömare respektive inom en och

samma bedömare. Det genomsnittliga felet för en storleksbedömning var 13 ml eller 47 procent. I studien av Cheng och medarbetare är resultatet bara angivet som att korrelationen mellan urologerna varierade mellan 0,54 och 0,64 [3]. I den här studien berodde alltså ungefär 64 procent av variationen på variation inom och mellan bedömare, vilket stämmer relativt bra med 72 procent i studien av Pinsky och medarbetare [2].

I två artiklar kunde man se att stora prostatakörtlar underskattades och små överskattades [3,4]. Underskattningen av stora prostatakörtlar är större, varför man totalt sett underskattar prostatastorleken.

4.8.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet

Beskrivning av studierna

Studierna presenteras i Tabell 4.8.2. I sex studier publicerade i tre artiklar jämfördes prostatavolymen mätt med rektalpalpation och TRUL med korrelationsanalys [2–4]. I tre av dessa studier angavs även värden för ytan under ROC-kurvan och LR-värden [4]. I en sjunde studie med TRUL som referensmetod angavs resultatet enbart som ytan under ROC-kurvan [5]. Antalet män i studierna var över 1 000 i två studier, över 400 i tre studier och 39 respektive 100 i de två övriga. I en mindre studie på 32 män jämfördes rektalpalpation mot preparatvikten vid öppen prostataoperation [6]. Studiekvaliteten bedömdes som hög i två studier och som medelhög i de övriga. Inte i någon av studierna, som har använt TRUL som referensmetod, har man undersökt hur väl mätningarna med TRUL överensstämmer med prostatas sanna storlek. Rektalpalpationerna har gjorts av specialtränade sköterskor eller av urologer. Storleksbedömningen har oftast gjorts med skattning i intervall på 5 ml eller med skattning av längd och bredd av prostatas baksida följt av beräkning av volymen.

I två studier användes rektalpalpation för att bedöma sannolikheten för fortsatt bra miktions efter akut retention och lyckad kateterdragning [7,8]. I studierna ingick 40 respektive 34 patienter och studiekvaliteten bedömdes som medelhög.

Tabell 4.8.2 Inkluderade studier avseende rektalpalpationens (prostatavolymen) förmåga att diagnostisera avflödeshinder och förutsäga behandlingsresultat. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Bohnen et al, 2007 [5] The Netherlands	1 524 men All men 50–75 years in the population	50% + 164 men Prostate or bladder cancer, neurogenic disorder
Kumar et al, 2000 [7] Great Britain	40 men AUR, men	0 men Prostate cancer, urethral or penile disease, pelvic colon cancer, neurogenic bladder, high PSA
McNeill et al, 2004 [8] Great Britain	34 men Successful TWOC	0 men None
Meyhoff et al, 1981 [6] Denmark	75 men, 32 open op Moderately enlarged prostate, benign at DRE, randomized trial TURP vs open operation, 53–87 years	0 men None
Pinsky et al, 2006 [2] USA	DRE 35323, TRUS 653 One arm of screening study, men 55–74 years	Not stated Prostate, pulmonary, colorectal cancer, finasteride

Digital rectal examination	Reference test	Results	Study quality Comments
Estimates in increments of 5 ml	Transrectal ultrasound, Bruel & Kjaer, 7 MHz, planimetry	Area under ROC curve: 30 ml 0.69 40 ml 0.74 50 ml 0.82	Moderate
One urologist	Successful trial without catheter and follow-up up to 20 months	27.5 vs 15.9 ml sign	Moderate
Admitting urologist, 3 categories: <20, 21–50 and >50 ml	No new AUR and no surgery	20 ml LR+ 1.77 LR– 0.23 50 ml LR+ 3.08 LR– 0.70	Moderate
Urologic residents or specialists	Specimen weight at open operation	Correlation 0.27	High Spearman correlation coefficient
Nurses, >100 examinations, length and width estimated in 0.5 cm increments, ellipsoid formula	TRUS, ellipsoid formula	Correlation Single measurement 0.30 Corrected for examiner 0.41 Average error 13 ml, with correction for examiner 5 ml	Moderate

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.8.2 fortsättning

Author, year reference country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Roehrborn et al, 1997 [4] USA	471 men	74 men
	Subsample from Olmsted county epidemiological study, 40–79 years. Previous surgery, prostate cancer urinary tract disease other than BPH excluded	Not stated
	480 men	Not stated
	Subsample from epidemio- logical study, 40–79 years, moderate–severe symptoms, $Q_{\max} < 15$ ml/s or unable to void 150 ml	
	1 222 men	Not stated
	Randomised drug trial, 45–80 years, moderate–severe symp- toms, $Q_{\max} < 15$ ml/s	
	100	Not stated
	50–75 years, moderate–severe symptoms, $Q_{\max} < 15$ ml/s	

AUR = acute urinary retention; BPH = benign prostatic hyperplasia; DRE = digital rectal examination; LR = likelihood ratio; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; ROC = receiver operating characteristic; TRUS = transrectal ultrasound; TURP = transurethral resection of the prostate; TWOC = trial without catheter

Digital rectal examination	Reference test	Results	Study quality Comments
One especially trained nurse	TRUS, Bruel & Kjaer, 7,5 MHz, radiologists	Correlation 0.40	Moderate Pearson correlation coefficient. Underestimation of volume
One urologist	TRUS, Bruel & Kjaer 7,5 MHz, one urologist	Area under ROC curve: 30 ml 0.78 40 ml 0.83 LR+1.60 LR- 0.32 Correlation 0.56	Moderate Pearson correlation coefficient. Underestimation of large prostates, overestimation of small ones
Several urologists	TRUS, Bruel & Kjaer 7.5 MHz, several urologists	Area under ROC curve: 30 ml 0.74 40 ml 0.74 Correlation 0.48	Moderate Pearson correlation coefficient. Underestimation of large prostates, overestimation of small ones
One urologist	TRUS, Dornier Performa 7.5 MHz, one urologist	Area under ROC curve: 30 ml 0.97 40 ml 0.96 LR+1.52 LR- 0.00 Correlation 0.90	Moderate Pearson correlation coefficient. Underestimation of large prostates, overestimation of small ones

Redovisning av resultat

I alla studier som jämfört prostatavolymer mätt med rektalpalpation respektive TRUL har man funnit att volymen av stora prostatakörtlar är mindre mätt med rektalpalpation [3–5]. I de flesta av dessa har man också sett att för små prostatakörtlar är volymen mätt med rektalpalpation större. Gränsen mellan underskattning och överskattning tycks gå i området 25–30 ml. Eftersom TRUL underskattar prostatavolymer bör den sanna underskattningen vid rektalpalpation vara större än vad som framkommit i de nämnda studierna. I en artikel kan man beräkna LR-värden för att diagnostisera en prostata som är större än 30 eller 40 ml enligt TRUL [4]. LR+ var 1,5 respektive 1,6 och LR– 0,00 och 0,32. I ytterligare två studier finns värden på ytan under ROC-kurvan som stämmer överens med den sämre av de förstnämnda studierna [4,5].

Korrelationen mellan rektalpalpation och TRUL eller preparatvikt har angivits i sju studier [2–4,6]. Korrelationskoefficienten varierade mellan 0,27 och 0,64 utom i en studie där den var 0,90. Dessa värden motsvarar LR+ på ungefär 1,5; 2,7 och 6 om $LR+ = 1/LR-$. I sökningen kom det inte fram några studier där man undersökt rektalpalpationens förmåga att diagnostisera nedsatt miktionsförmåga mätt som Q_{max} eller att diagnostisera avflödeshinder. I två studier bedömdes rektalpalpationens förmåga att förutsäga fortsatt bra miktions efter primärt lyckad kateterdragning [7,8]. För gränserna 20 och 50 ml var LR+ 1,8 respektive 3,1 och LR– 0,23 respektive 0,70.

4.8.7 Diskussion

De flesta studierna har jämfört rektalpalpation med storleksbedömning mätt med TRUL. Ett problem är att man inte studerat hur exakt mätningen med TRUL har varit och att genomgången av TRUL i föregående avsnitt visat både att TRUL ofta underskattar prostatavolymer och att slumpvariationen ofta är stor. I studien av Bohnen och medarbetare användes planimetri, vilket anses vara en bättre metod än användningen av formeln för en ellipsoid [5]. LR-värden för rektalpalpation skulle eventuellt bli något bättre vid jämförelse med en mer säker storleksbedömning. Resultaten är heterogena. En förklaring till detta är antagligen att olika bedömare är olika skickliga. Bäst överensstämmelse fick man i

studier där endast en person gjorde rektalpalpationerna och denna också gjorde undersökningen med TRUL. Den goda överensstämmelsen här kan bero på att undersökaren fått återkoppling under studiens gång och därmed blivit skickligare på att utföra båda undersökningarna, men det finns också ett frågetecken för hur oberoende av varandra de två storleksskattningarna har varit. Det skulle sannolikt vara bra om urologer och allmänläkare mer systematiskt fick träna rektalpalpation och bedöma storleken där denna tidigare fastställts med en tillförlitlig metod.

Referenser

1. Bosch JL, Bohnen AM, Groeneveld FP. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol* 2004;46:753-9.
2. Pinsky PF, Kramer BS, Crawford ED, Grubb RL, Urban DA, Andriole GL, et al. Prostate volume and prostate-specific antigen levels in men enrolled in a large screening trial. *Urology* 2006;68:352-6.
3. Cheng WC, Ng FC, Chan KC, Cheung YH, Chan WL, Wong SW. Interobserver variation of prostatic volume estimation with digital rectal examination by urological staffs with different experiences. *Int Braz J Urol* 2004;30:466-71.
4. Roehrborn CG, Girman CJ, Rhodes T, Hanson KA, Collins GN, Sech SM, et al. Correlation between prostate size estimated by digital rectal examination and measured by transrectal ultrasound. *Urology* 1997;49:548-57.
5. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JL. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol* 2007;51:1645-52; discussion 1652-3.
6. Meyhoff HH, Ingemann L, Nordling J, Hald T. Accuracy in preoperative estimation of prostatic size. A comparative evaluation of rectal palpation, intravenous pyelography, urethral closure pressure profile recording and cystourethroscopy. *Scand J Urol Nephrol* 1981;15:45-51.
7. Kumar V, Marr C, Bhuvangiri A, Irwin P. A prospective study of conservatively managed acute urinary retention: prostate size matters. *BJU Int* 2000;86:816-9.
8. McNeill AS, Rizvi S, Byrne DJ. Prostate size influences the outcome after presenting with acute urinary retention. *BJU Int* 2004;94:559-62.

4.9 Prostataspecifikt antigen (PSA)

4.9.1 Sammanfattning av resultat

- Det går inte att avgöra hur stor den slumpmässiga variationen för mätning av PSA är för en och samma individ (95% konfidensintervall $\pm 1,8 \mu\text{g/l}$).
- För en patientgrupp där män med PSA över $10 \mu\text{g/l}$ har exkluderats och där alla med PSA mellan 4 och $10 \mu\text{g/l}$ har genomgått provtagning för att utesluta cancer har PSA viss förmåga att diagnostisera en prostata som är större än 30 ml (LR 2,5 och 0,4) och en måttligt bra förmåga att diagnostisera en prostata större än 50 ml (LR cirka 5 och 0,2).
- Det går inte att avgöra om PSA har förmåga att diagnostisera avflödeshinder pga otillräckligt vetenskapligt underlag. Det går inte heller att avgöra om PSA har förmåga att diagnostisera lågt flöde (LR+ och LR– cirka 1).
- Det går inte att avgöra om PSA kan förutsäga behandlingsresultat (motstridiga resultat beträffande förmågan att förutsäga akut urinretention eller operation vid läkemedels- eller placebobehandling).

Kommentarer

Bland män som får behandling på vårdcentraler ingår i regel inte patienter med PSA-värden över $4 \mu\text{g/l}$. I utförda studier kan man inte avgöra vilken diagnostisk förmåga PSA har om patienter med PSA över $4 \mu\text{g/l}$ utesluts. För patienter som handläggs av urologer görs bestämning av prostatavolymen med TRUL, och det är oklart om PSA tillför någon ytterligare information. För svenska patientgrupper är det alltså oklart om PSA tillför något utöver förmågan att ge misstanke om prostatacancer – evidensen är otillräcklig. Beslutsgränsen för att skilja på stora och små prostatakörtlar brukar vara ungefär $1,8 \mu\text{g/l}$. Många patienter har värden i närheten av denna gräns, och med tanke på den relativt stora intraindividuellen variationen behöver man ta flera prover för att veta om en patient ligger över eller under gränsen.

4.9.2 Introduktion

Vid utredning av LUTS kan PSA användas på tre sätt: för att hitta fall med prostatacancer, för att skatta prostatastorleken och prognostiskt för att bedöma risken för progress av prostatasjukdomen eller utfallet av behandling. PSA är mest använt och mest diskuterat i samband med diagnostiken av prostatacancer. PSA:s förmåga att diagnostisera prostatacancer har utvärderats i dokument om prostatacancer och någon granskning av denna frågeställning görs inte i denna rapport.

Allmän beskrivning av PSA

PSA är ett glykoprotein som produceras i prostata och utsöndras till sädesvätskan. Små mängder läcker in till blodet och denna mängd ökar vid prostatacancer, godartad prostataförstoring, inflammation i prostata, urinvägsinfektion och akut urinretention. Vid sjukdomsprocesser i prostata kan man alltså ofta mäta förhöjda koncentrationer i blodprov. Allt PSA i blodet kommer från prostata. PSA är i många studier signifikant korrelerat till ålder, men korrelationen är inte stark och inte signifikant i alla studier [1,2]. Enligt Chung och medarbetare ökar PSA snabbare, 36 procent per decennium, än prostatavolymen, 12 procent per decennium, hos män med LUTS [3]. PSA är relaterat till prostatastorleken och man har i viss utsträckning använt formeln $\text{PSA density} = \text{PSA} / \text{prostatavolymen}$, för att få ett normalvärde som är relaterat till prostatastorleken. PSA density har inte slagit igenom, vilket åtminstone delvis kan bero på osäkerheten i volymbestämningen och inte enbart pga variationer i PSA.

Fördelar och nackdelar med PSA

Fördelarna med PSA är att det är enkelt att få ett blodprov och att analysen görs automatiskt och inte är beroende av undersökarens skicklighet. Mer spekulativt skulle PSA också kunna ha en fördel i att värdet inte enbart skulle avspegla prostatastorleken utan också en metabolisk process i en växande prostatakörtel. Nackdelen med att använda PSA för att skatta prostatastorleken är att så gott som alla studier är gjorda på en speciell population, i populationen ingår män med PSA under 4 ug/l och män med PSA mellan 4 och 10 ug/l som har godartad biopsi. I samband med att man tar biopsier görs en mätning av prostatastorleken och därför har man bara nytta av att indirekt skatta prostatastorleken när PSA-värdet är under 4,0 ug/l.

Rekommendationer i riktlinjer

American Urologic Association: PSA rekommenderas för män med LUTS med 1) mer än tio års förväntad överlevnad där kunskapen om att de har prostatacancer skulle ändra handläggningen eller 2) där PSA-mätning kan påverka handläggningen av miktionsbesvären.

European Association of Urology: PSA rekommenderas för män med LUTS när en diagnos av prostatacancer förändrar beslutet om vilken behandlingsmetod som ska användas.

State of the Art, Sverige: PSA rekommenderas vid palpatorisk prostatacancermissstanke och för män med symtom och med mer än tio års förväntad överlevnad.

Nationella riktlinjer för prostatacancer, Sverige: PSA rekommenderas för alla män med LUTS.

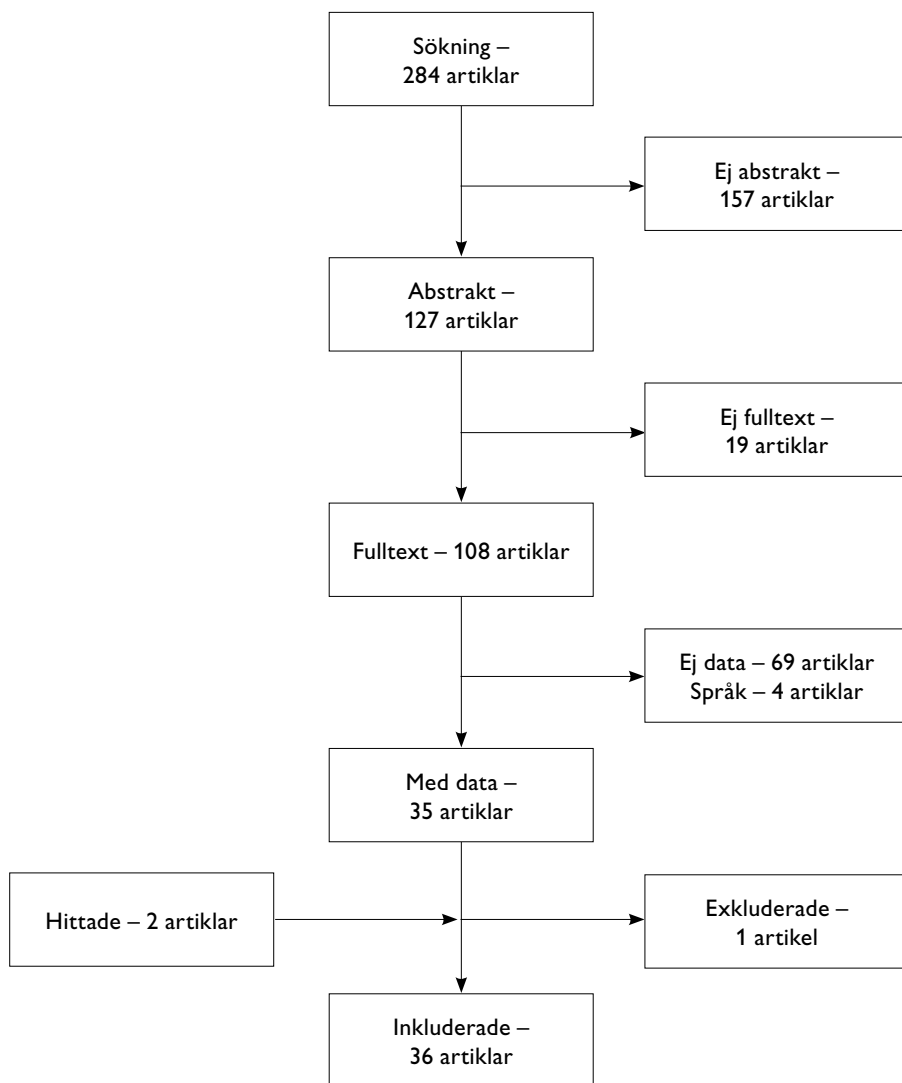
4.9.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Hur stor är den intraindividuell variationen för PSA?
- Hur väl kan PSA diagnostisera avflödeshinder?
- Hur väl kan PSA diagnostisera lågt flöde?
- Hur väl kan PSA diagnostisera prostataförstoring?
- Hur väl kan PSA förutsäga sjukdomsprogress?
- Hur väl kan PSA förutsäga behandlingsresultat?

4.9.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Metoden för sökningen är beskriven i Delkapitel 4.1. Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.9.1. En artikel exkluderades pga dubbelpublicering [4].



Figur 4.9.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

4.9.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Endast en studie hittades (Tabell 4.9.1) [5]. I denna undersöktes 300 patienter i placebogruppen i en läkemedelsstudie och intervallet mellan provtagningarna var tre månader.

Redovisning av resultat

I Barry och medarbetares studie (Tabell 4.9.1) var intraindivuell SD 0,88 [5].

Tabell 4.9.1 Inkluderad studie som har undersökt reliabilitet för PSA. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year reference country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Reproduc- ibility etc
Barry et al, 1995 [5] USA	Moderate 300	Placebo group, moderate–severe symptoms, enlarged prostate, $Q_{\max}$ <15 ml/s	Voided volume <150 ml, residual urine >350 ml, prostate cancer, neurogenic bladder, prostatitis, urinary infection	SD 0.88

$Q_{\max}$ = maximum flow rate; SD = standard deviation

4.9.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet och behandlingsstrategi

Beskrivning av studierna

Studierna beskrivs i Tabell 9.3.2, och en mer fullständig tabell finns i Bilaga 1. I en studie på 114 män med LUTS studerades PSA:s förmåga att diagnostisera avflödeshinder med LR-värden [6].

I två studier med 67 respektive 95 män undersöktes PSA:s förmåga att diagnostisera lågt flöde [7,8]. I båda användes korrelationskoefficient.

I tre stora studier med 1 688–5 716 män undersöktes PSA:s förmåga att diagnostisera prostatakörtlar som var större än 30, 40 respektive 50 ml [3,9,10]. Resultatet beskrevs som ytan under ROC-kurvan, och i en studie kunde LR-värden beräknas från figur. Två av studierna undersökte män med LUTS och en studie undersökte män från populationen. Det fanns 22 studier där man angivit korrelationen mellan PSA och total prostatavolym [1,8,11–30]. De flesta av dessa studier gjordes på män med LUTS och, i ett flertal av dessa, endast på opererade män för att minska

riskerna att prostata skulle innehålla en okänd cancer. Ett fåtal av studierna utfördes vid screening av friska män och i samband med prostatabiopsi. I tre studier ingick över 500 män och i de övriga 42–218.

I två studier med 404 och 247 män undersöktes PSA:s förmåga att förutsäga resultatet vid behandling med TUMT [31,32]. I tre stora studier med över 3 000 män [26,33,34] och en mindre [35] studerades PSA:s förmåga att förutsäga resultatet av läkemedelsbehandling. I alla fyra användes olika utfallsmått. I ytterligare två studier studerades förmågan att förutsäga resultatet vid exspektans eller egentligen placebo [36] respektive förmågan att förutsäga resultatet av kateterdragning efter en episod av akut urinstämning [37].

Redovisning av resultat

PSA hade i en studie viss förmåga att diagnostisera avflödeshinder. LR+ var 1,67, LR– 0,44 och korrelationen 0,59 [6].

Korrelationen mellan PSA och $Q_{\max}$ var i två studier 0,11 och 0,22 [7,8]. Detta motsvarar ungefär LR+ 1,2 och LR– 0,83.

LR-värdena för PSA:s förmåga att diagnostisera prostatakörtlar större än 30, 40 respektive 50 ml var LR+ 2,4–5,2 och LR– 0,41–0,19 [9]. De bästa LR-värdena gäller prostatakörtlar över 50 ml. I två studier var ytan under ROC-kurvan 0,75–0,90 [3,10]. Även här motsvarar de bästa värdena prostatakörtlar över 50 ml. I 22 studier där man angivit korrelationen mellan PSA och total prostatavolym varierade korrelationskoefficienten mellan 0,13 och 0,70 med medianvärdet 0,55 [1,8,11–30]. Korrelationen 0,55 motsvarar ungefär LR+ 2,2 och LR– 0,45.

PSA hade ingen eller begränsad förmåga att förutsäga resultatet för behandling med TUMT. I den ena studien var ytan under ROC-kurvan 0,56–0,59 för olika utfallsmått [31] och i den andra var oddskvoten (OR) endast signifikant för ett av flera utfallsmått [32].

PSA hade viss och varierande förmåga att förutsäga resultatet av läkemedelsbehandling. LR+ och LR– var 1,4 respektive 0,25 för förmågan att förutsäga akut retention [34], ytan under ROC-kurvan var 0,53–0,70

för att förutsäga akut retention eller övergång till kirurgisk behandling [26], "hazard ratio" var 1,35 för att förutsäga akut retention eller behov av kirurgisk behandling [33] och slutligen var PSA inte signifikant i en multivariatanalys för att förutsäga övergång till kirurgisk behandling eller misslyckad läkemedelsbehandling.

Ytan under ROC-kurvan var 0,72 beträffande PSA:s förmåga att förutsäga akut retention i placebogrupperna av läkemedelsstudier [36]. Vid kateterdragning efter akut retention hade gruppen med tillfredsställande urinering under uppföljningen signifikant lägre PSA-värde än gruppen med återkommande problem [37].

4.9.7 Diskussion

Den intraindividuell variationen är osäker eftersom den endast redovisades i en studie, men värdet 0,88 ug/l är så stort att man inte kan fatta beslut på ett enda prov om det ligger i närheten av en beslutsgräns. Vid ett uppmätt värde på 1,5 ug/l kan det sanna värdet vara 0,6 eller 2,4 med mycket stor skillnad i sannolikheten för prostataförstoring.

Det finns många studier av sambandet mellan PSA och prostatavolymen, och PSA har en viss förmåga att diagnostisera stora prostatakörtlar. I åtminstone en studie har PSA större diagnostisk säkerhet än rektalpalpation [9]. En nackdel med studierna är att de endast ger mått på sambandet mellan PSA och prostatavolymen. Man kan inte se om den bivariata fördelningen är lika i alla studier. Det optimala gränsvärdet för PSA kan ha varit olika i studierna och detta innebär i så fall att den diagnostiska förmågan är sämre än man får intryck av här. Studierna ger inte några strikta förslag på gränsvärde för PSA, men det bästa gränsvärdet ligger mellan 1 och 2 ug/l, och det blir något högre om man vill diagnostisera en prostatavolym på 40 ml istället för 30 ml.

PSA:s förmåga att förutsäga behandlingsresultat är sämre än förmågan att skatta prostatastorleken. LR+ skattas variera från nära 1 till cirka 2 med samtidigt LR– nära 1 till cirka 0,5.

Tabell 4.9.2 Inkluderade studier avseende förmågan för PSA att diagnostisera prostataförstoring, lågt flöde eller obstruktion och att predicera behandlingsresultat. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Bo et al, 2003 [11] Italy	569 men 60–90 years, admitted to geriatric or urologic ward, if PSA >4 negative biopsy	Not stated Prostate cancer, drug that could influence PSA, prostatic phlogosis
Bohnen et al, 2007 [9] The Netherlands	1 688 of 3 924 men Men 50–75 years in one municipality	50% Prostate cancer, biopsy if PSA >4
Bosch et al, 1995 [12] The Netherlands	502 men Prostate cancer screening, response rate 35%, one half randomised to screening	3 men Prostate cancer, PSA >10, previous surgery, refusal of TRUS
Caffarel et al, 2008 [7] Great Britain	95 men Pressure-flow study, attendees at a LUTS clinic, performed flow measurement and at least two of IPSS, IPSS bother question, prostate specific antigen and postvoid residual urine	45 men Voided volume at flow measurement <150 ml, performed less than two IPSS, IPSS bother question, PSA and PVR
Chung et al, 2006 [3] South Korea	5 716 men LUTS, IPSS>8, $Q_{\max}$ <15 ml/s, 50–80 years, biopsy if PSA >4	Not stated Acute prostatitis, infection, 5-ARI, PSA >10

PSA	Reference test	Results	Study quality Comments
Immulite 2000, before DRE and TRUS	TRUS, 5 MHz, radiologists, ellipsoid formula	Correlation 0.54	Moderate Pearson correlation coefficient
Not described	TRUS, Bruel & Kjaer, 7 MHz, planimetric method with 5 mm intervals TRUS, 30; 40; 50 ml	30 ml LR+ 2.45; LR- 0.41 40 ml LR+ 3.76; LR- 0.27 50 ml LR+ 5.25; LR- 0.19	Moderate
Hybritech assay	TRUS, Bruel & Kjaer, 7 MHz, planimetry 5 mm intervals	Correlation 0.58	Moderate Spearman correlation coefficient
Method not described	$Q_{\max}$, voided volume >150 ml	Correlation 0.22	Moderate Pearson correlation coefficient
Elecsys, Architect or Immulite, calibration against Stanford 90:10 PSA Calibrator	TRUS, 7.5 MHz, ellipsoid formula	Area under ROC curve: 30 ml 0.76 40 ml 0.81 50 ml 0.83	Moderate Results for age-groups in paper

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.9.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Clements et al, 1992 [13] Great Britain	50 men Benign digital rectal examination, benign transrectal ultrasound, benign histology at TURP, 53–86 years	Not stated Not stated
D'Ancona et al, 1999 [32] The Netherlands	247 men Treatment with TUMT, >45 years, PV >30 ml, Madsen SS >7, $Q_{\max}$ <15 ml/s, PVR <350 ml	At least 26 men Neurogenic disorders, prostatic cancer, earlier surgery, indwelling catheter, median lobe
Dutkiewicz et al, 1995 [14] Poland	112 men Diagnosed with BPH, 48–85 years	Not stated Not stated
Fukatsu et al, 2003 [27] Japan	122 men TURP because of BPH, 53–87 years	0 men Prostate cancer
Furuya et al, 2000 [15] Japan	204 men TURP or open operation, 52–92 years	11 men Urinary retention, prostatitis, androgen deprivation, testosterone treatment
Furuya et al, 2001 [1] Japan	218 men LUTS, high PSA or abnormal DRE, BPH at biopsy	Not stated Not stated

PSA	Reference test	Results	Study quality Comments
Immuno-radio-metric assay, Hybritech	TRUS, Bruel & Kjaer 1846, 4 or 7 MHz, planimetric method, 0.5 cm intervals	Correlation 0.62	Moderate Pearson correlation coefficient
PSA, method not described	IPSS, $Q_{\max}$ or resistance after TUMT	Odds ratio Univariate analysis: IPSS 0.88 sign $Q_{\max}$ 1.01 ns pQ 0.91 sign Multivariate analysis: all 3 ns	Moderate
Enzyme immunoassay PSA Beckmann kit	Abdominal ultrasound, ellipsoid formula	Correlation 0.34	Moderate Correlation coefficient not stated
Immulyze-PSA kit, no prostatic manipulation	SSD-520, Aloka, 5 MHz, ellipsoid formula	0.51	Moderate Pearson correlation coefficient
Tandem-R kit, Eiken kit converted to Tandem-R values, before DRE or urethral manipulation	TRUS, ellipsoid formula	Correlation 0.50	Moderate
Tandem-R kit, before DRE or other prostatic manipulation	TRUS, ellipsoid formula	Correlation 0.40	Moderate Pearson correlation coefficient, odd population

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.9.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Hong et al, 2003 [35] South Korea	437 men LUTS, diagnosis of BPH, medication at least 3 months	Not stated Prostate cancer, previous surgery, other condition affecting urinary tract, severe disease
Hosseini et al, 2005 [28] Iran	104 men Referral for BPH surgery, urinary retention, gross haematuria, failed medical therapy, age >50 years	18 men Malignancy, liver disease, previous prostatic surgery, antiandrogen therapy, post-operative death, prostate cancer
Kirschenbaum et al, 1996 [16] USA	55 men Moderate symptoms, clinical diagnosis of BPH, finasteride treatment, 59–88 years, biopsy if PSA >4 or suspicious DRE	0 men None
Laguna et al, 2002 [31] The Netherlands	404 men TUMT, mean age 66, range 44–89 years, follow-up 1 year	16 men Previous treatment, neurogenic disorder
Lepor et al, 1994 [17] USA	42 men PSA >4 or suspicious digital rectal examination, 50–79 years	21 men Prostate cancer
Lim et al, 2006 [6] Singapore	114 men LUTS suggestive of BPE, 52–88 years, biopsy if high PSA	19 men Previous surgery, radiation, neurogenic bladder disorder

PSA	Reference test	Results	Study quality Comments
Not described	Change from drug therapy to surgery	Multivariate analysis PSA ns	Moderate Age, IPSS and prostate volume sign
Microwell Eliza kit	TRUS, ellipsoid formula	0.70	Moderate Pearson correlation coefficient
Tandem-R, Hybritech	TRUS, 3.5 MHz, Aloka chair mounted scanner, planimetry	Correlation 0.57	Moderate Pearson correlation coefficient
Tandem-R kit	IPSS. Bother question and $Q_{\max}$ after TUMT	Area under ROC curve: IPSS <8 0.56 Bother question 1 or 2 0.59 $Q_{\max}$ >12 ml/s 0.57	Moderate
Not stated	TRUS, Bruel & Kjaer 1846 with transducer 8551, 7.5 MHz, ellipsoid formula	Correlation 0.53	Moderate Pearson correlation coefficient
Not stated	Pressure-flow study according to ICS	>1.5 µg/l: LR+ 1.67 LR- 0.44 >4 µg/l: LR+ 2.14 LR- 0.78	Moderate

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.9.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Liu et al, 2007 [30] Taiwan	148 men Free health screening, mean age 59.8 years, quartiles 54, 61 and 66 years	Not stated Malignancy, liver cirrhosis, men taking hormones, anti-androgens, antifungal agents, steroids, surgical or medical therapy for BPH
Marberger et al, 2000 [34] Multinational	4 222, 4 198 with PSA Patients from 3 randomised finasteride trials, at least 2 moderate but no more than 2 severe symptoms, enlarged prostate, PSA <10 ng/ml, PVR <151 ml, $Q_{\max}$ 5–15 ml/s and voided volume >150 ml	326 men Prostate cancer
Milonas et al, 2003 [18] Lithuania	68 men LUTS suggestive of BPO, age 67.3 SD 7.35	Not stated Acute urinary retention, prostate cancer, neurogenic bladder disorder
Ojea Calvo et al, 1994 [19] Spain	44 men Patients with histologically confirmed BPH, age not stated	Not stated Not stated
Roehrborn et al, 1999 [26] USA	3 040 men Moderate–severe symptoms, enlarged prostate, $Q_{\max}$ <15 ml/s, biopsy if PSA 4–10	Not stated Prostate or bladder cancer, previous surgery, prostatitis, recurrent infections, alpha-blocker or antiandrogen treatment, PSA >10

PSA	Reference test	Results	Study quality Comments
Immulite 2000	TRUS, 7 MHz, type 2001 medical Ultra-sound Scanner, B&K Medical, probe 8551, ellipsoid formula	0.464	Moderate Pearson correlation coefficient
Not stated	Acute urinary retention assessed by investigator and an independent endpoint committee	LR+ 1.41 LR- 0.25	Moderate Low cut-off, ≥ 1.4 $\mu\text{g/l}$
Not described	TRUS, Siemens Sono-line SI.250, 5–7.5 MHz, ellipsoid formula, two examiners	Correlation 0.62	Moderate Pearson correlation coefficient
IRMA I125, before manipulation	Abdominal ultrasound, ellipsoid formula	Correlation 0.13	Moderate Pearson correlation coefficient
Hybritech assay	Acute urinary retention or surgery during finasteride or placebo treatment	Area under ROC curve 0.53–0.70	Moderate

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.9.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Roehrborn et al, 2000 [2] USA	Subset of placebo group, moderate–severe symptoms, enlarged prostate, $Q_{\max} < 15$ ml/s, biopsy if PSA 4–10	Prostate or bladder cancer, PSA >10, prostatitis, recurrent infections, previous surgery
Roehrborn et al, 2001 [36] USA	3 798 men Placebo group of 4 finasteride trials, moderate or severe symptoms, enlarged prostate, $Q_{\max} < 15$ ml/s, biopsy if PSA 4–10	8% PSA >10
Romics et al, 1997 [20] Hungary	131 men 49–90 years, histologically proven BPH at operation	Not stated None
Sanchez Sanchez et al, 1995 [21] Spain	163 men Prostatectomy, histology benign, 50–90 years	Not stated Not stated
Scattoni et al, 1999 [29] Italy	Waiting list for open surgery of BPH	Suspicion of prostate cancer
Shim et al, 2007 [10] South Korea	3 566 men LUTS, 50–80 years, negative biopsy if PSA >10	135 men Surgery or radiation, 5-AR, prostate cancer, indwelling catheter, infection, acute urinary retention

PSA	Reference test	Results	Study quality Comments
Hybritech assay	Change in volume measured by MRI; pretreatment MRI	Area under ROC curve 0.79. PSA better than prostate volume	Moderate
Hybritech assay	Spontaneous acute urinary retention during placebo treatment	Area under ROC curve 0.72	Moderate Prostate volume better than PSA
Hybritech kit	Suprapubic US, Kretz-Combison 310	Correlation 0.63	Moderate Correlation coefficient not stated
Immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies	Abdominal ultrasound, 3.5 MHz, ellipsoid formula	Correlation 0.61	Moderate Pearson correlation coefficient
Prostatus Free/Total assay, Delfia Reagents, 2 weeks prior to prostatic manipulation	TRUS with Ansaldo AU 560, multiplanar transducer, 5–7 MHz, ellipsoidal formula	Correlation 0.57	Moderate
Izotop, before examination, blood stored <1 week at –70 C	TRUS, Ultramake 9, 7.0 MHz, radiologist, estimation not described	Area under ROC curve 30 ml 0.80 40 ml 0.86 50 ml 0.90	Moderate

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.9.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Slawin et al, 2006 [33] USA	4 325 men 3 randomised trials, >50 years, PSA 1.5–10, enlarged prostate, IPSS >7	Not stated Not stated in this paper
Stephan et al, 1997 [22] Germany	54; 36; 44 Healthy men; men with prostatic cancer; BPH patients, 32 benign surgical specimen, 12 clinical diagnosis	Not stated Not stated
Svindland et al, 1996 [23] Norway	55 men Randomised study of lueprolide in BPH	14 men Not stated
Tan et al, 2003 [37] Singapore	Acute urinary retention, mean age 71, range 50–90	Prostate cancer, recurrent or chronic retention, UTI, bilateral hydronephrosis, renal impairment, neurological disease
Terris et al, 1998 [24] USA	42 men Referral for biopsies, 50–82 years	(18) Prostate cancer, treatment for BPH, LUTS, infections
Tsukamoto et al, 2007 [8] Japan	67 men LUTS, 2 prostate volume measurements, 55–82 years	PSA 7, $Q_{\max}$ 25 Prostate cancer, surgery or hormonal treatment between measurements

PSA	Reference test	Results	Study quality Comments
Not stated	Acute urinary retention or surgical intervention during dutasteride or placebo treatment	Multivariate analysis Hazard ratio 1.35	Moderate BII, prostate volume, $Q_{\max}$, previous alpha-blocker, on-going dutasteride were also sign
Immulite PSA kit	TRUS, Combison 330	Correlation 0.66	Moderate Spearman correlation coefficient
Enzyme immunoassay, Abbott laboratories, Frozen at -20, 2-4 weeks after biopsy	TRUS, Bruel & Kjaer 1846 and transducer 8531, mean of two planimetrys, one examiner	Correlation 0.66	Moderate Correlation coefficient not stated
Method not described	Successful voiding with $Q_{\max} > 10$ ml/s and residual urine < 100 ml	Successful 12 $\mu\text{g/l}$ Unsuccessful 17.7 $\mu\text{g/l}$	Moderate
Not stated	TRUS, one examiner, ellipsoid formula, T^2 * AP om < 80 ml otherwise T^3	Correlation 0.41	Moderate Pearson correlation coefficient
Not described	TRUS, Bruel & Kjaer, type 2002, ellipsoid formula, 5 examiners $Q_{\max}$, not described	Correlation Prostate volume 0.65 $Q_{\max} -0.03$	Moderate Spearman correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.9.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Vesely et al, 2003 [25] Sweden	946 men LUTS, 45–91 years, biopsy if suspected malignancy	592 men Prostate cancer, not complete examinations

BII = BPH Impact Index; BPH = benign prostatic hyperplasia; DRE = digital rectal examination; IPSS = international prostate symptom score; PSA = prostate-specific antigen; ROC = receiver operating characteristic; TRUS = transrectal ultrasound; TURP = transurethral resection of the prostate

PSA	Reference test	Results	Study quality Comments
Not described	TRUS, Bruel & Kjaer UA 1082r, ellipsoid formula	Correlation 0.54	Moderate Spearman correlation coefficient

Referenser

1. Furuya Y, Ohta S, Sato N, Kotake T, Masai M. Prostate-specific antigen, prostate volume and transition zone volume in Japanese patients with histologically proven benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2001;33:645-8.
2. Roehrborn CG, McConnell J, Bonilla J, Rosenblatt S, Hudson PB, Malek GH, et al. Serum prostate specific antigen is a strong predictor of future prostate growth in men with benign prostatic hyperplasia. PROSCAR long-term efficacy and safety study. *J Urol* 2000;163:13-20.
3. Chung BH, Hong SJ, Cho JS, Seong DH. Relationship between serum prostate-specific antigen and prostate volume in Korean men with benign prostatic hyperplasia: a multicentre study. *BJU Int* 2006;97:742-6.
4. Bosch JL, Bohnen AM, Groeneveld FP. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol* 2004;46:753-9.
5. Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, Walker-Corkery ES, Binkowitz BS, Cockett AT, et al. Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Outcomes Study Group. *J Urol* 1995;153:99-103.
6. Lim KB, Ho H, Foo KT, Wong MY, Fook-Chong S. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. *Int J Urol* 2006;13:1509-13.
7. Caffarel J, Griffiths C, Pickard R, Robson W, Drinnan M. Modeling the clinical assessment of men with suspected obstructed voiding using Bayes' Theorem. *Neurourol Urodyn* 2008;27:797-801.
8. Tsukamoto T, Masumori N, Rahman M, Crane MM. Change in International Prostate Symptom Score, prostate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia followed longitudinally. *Int J Urol* 2007;14:321-4; discussion 325.
9. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JL. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *Eur Urol* 2007;51:1645-52; discussion 1652-3.
10. Shim HB, Lee JK, Jung TY, Ku JH. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in Korean men with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:143-8.
11. Bo M, Ventura M, Marinello R, Capello S, Casetta G, Fabris F. Relationship between Prostatic Specific Antigen (PSA) and volume of the prostate in the Benign Prostatic Hyperplasia in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;47:207-11.
12. Bosch JL, Hop WC, Bangma CH, Kirkels WJ, Schroder FH. Prostate specific antigen in a community-based sample of men without prostate cancer: correlations with prostate volume, age, body mass index, and symptoms of prostatism. *Prostate* 1995;27:241-9.
13. Clements R, Penney MD, Etherington RJ, Griffiths GJ, Hughes H, Peeling WB. Volume of normal prostate,

of prostate cancer, and of benign prostatic hyperplasia: are correlations with prostate specific antigen clinically useful? *Prostate Suppl* 1992;4:51-7.

14. Dutkiewicz S, Witeska A, Stepień K. Relationship between prostate-specific antigen, prostate volume, retention volume and age in benign prostatic hypertrophy (BPH). *Int Urol Nephrol* 1995;27:763-8.

15. Furuya Y, Akakura K, Tobe T, Ichikawa T, Igarashi T, Ito H. Changes in serum prostate-specific antigen following prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2000;7:447-51.

16. Kirschenbaum A, Pacheco E, Schuval BJ, Levine AC. Lack of correlation between prostate-specific antigen density and prostatic shrinkage in response to finasteride therapy. *World J Urol* 1996;14:360-2.

17. Lepor H, Wang B, Shapiro E. Relationship between prostatic epithelial volume and serum prostate-specific antigen levels. *Urology* 1994;44:199-205.

18. Milonas D, Trumbeckas D. Prostate-specific antigen and transition zone index - powerful predictors for acute urinary retention in men with benign prostatic hyperplasia. *Medicina (Kaunas)* 2003;39:1071-7.

19. Ojea Calvo A, Rodrigo AA, Verez Vivero MM, Rodriguez Iglesias B, Benavente Delgado J, Barros Rodriguez JM, et al. [Relationship between serum PSA and prostate volume in benign hyperplasia]. *Actas Urol Esp* 1994;18:178-80.

20. Romics I, Frang D, Bodrogi I. Significance of examination of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen den-

sity in patients with prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Int Urol Nephrol* 1997;29:449-55.

21. Sanchez Sanchez E, Paez Borda A, Herrero Payo A, Ruiz Rubio JL, Acebal Lucia J, Berenguer Sanchez A. [The relationship of PSA to age and prostatic volume in patients with benign prostatic hypertrophy]. *Actas Urol Esp* 1995;19:181-6.

22. Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997;79:104-9.

23. Svindland A, Eri LM, Tveter KJ. Morphometry of benign prostatic hyperplasia during androgen suppressive therapy. Relationships among epithelial content, PSA density, and clinical outcome. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1996;179:113-7.

24. Terris MK, Afzal N, Kabalin JN. Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate, and post-void residual volume. *Urology* 1998;52:462-6.

25. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:322-8.

26. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH, et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute

urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999;53:473-80.

27. Fukatsu A, Ono Y, Ito M, Yoshino Y, Hattori R, Gotoh M, et al. Relationship between serum prostate-specific antigen and calculated epithelial volume. *Urology* 2003;61:370-4.

28. Hosseini SY, Salimi M, Hosseini Moghaddam SM. Changes in serum prostate-specific antigen level after prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urol J* 2005;2:183-8.

29. Scattoni V, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Brausi M, Calori G, et al. Percent of free serum prostate-specific antigen and histological findings in patients undergoing open prostatectomy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1999;36:621-30.

30. Liu CC, Huang SP, Li WM, Wang CJ, Chou YH, Li CC, et al. Relationship between serum testosterone and measures of benign prostatic hyperplasia in aging men. *Urology* 2007;70:677-80.

31. Laguna MP, Kiemeny LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Baseline prostatic specific antigen does not predict the outcome of high energy transurethral microwave thermotherapy. *J Urol* 2002;167:1727-30.

32. D'Ancona FC, Francisca EA, Hendriks JC, Debruyne FM,

De La Rosette JJ. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:98-105.

33. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG, Wilson T. Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006;67:84-8.

34. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, Malice MP, Gabriel M, Pappas F, et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. *Eur Urol* 2000;38:563-8.

35. Hong S, Ko WJ, Kim SI, Chung BH. Identification of baseline clinical factors which predict medical treatment failure of benign prostatic hyperplasia: an observational cohort study. *Eur Urol* 2003;44:94-9.

36. Roehrborn CG, Malice M, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. *Urology* 2001;58:210-6.

37. Tan YH, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *J Urol* 2003;170:2339-41.

4.10 Symtomskalar

4.10.1 Sammanfattning av resultat

- Den slumpmässiga variationen för registrering av IPSS för en och samma individ är stor (95% konfidensintervall ($\pm 5,5$ poäng)).
- IPSS har ingen eller obetydlig förmåga att diagnostisera avflödes hinder (LR+ cirka 1,0 och LR– 1,0). Även förmågan att diagnostisera lågt flöde (LR+ cirka 1,2 och LR– 0,85), och stor prostata (LR+ cirka 1,1 och LR– 0,9), är begränsad till obetydlig.
- IPSS med ett gränsvärde på cirka 19 poäng har viss förmåga att förutsäga resultatet av TURP (LR+ cirka 2–3 och LR– cirka 0,40–0,50). IPSS hade ingen förmåga att förutsäga resultatet av behandling med TUMT i en studie och läkemedel i två studier.

Kommentarer

Symtomen ger liten eller ingen diagnostisk information förutom att patienten har en sjukdom som berör de nedre urinvägarna. Symtomskalar används för att följa förändringar i patientens tillstånd, och inte för att få diagnos. Symtom är skilt från besvär och besvärsgraden behöver utvärderas separat. Det är ett problem att IPSS används både som ett inklusionskriterium i studier, eller som en indikation för behandling, och som utvärderingsvariabel. För kirurgiska behandlingar där placebo inte kan användas överskattas behandlingseffekten eftersom "regression towards the mean" inkluderas i behandlingseffekten. Man kan inte uttala sig om symtomskalors förmåga att förutsäga behandlingsresultat om förbättring definieras som en kraftig sänkning av symtomskalan. Det är endast patienter med hög poäng som kan få en kraftig sänkning och symtomskalan blir därför automatiskt prediktiv.

4.10.2 Introduktion

Symtomen delas in i lagringssymtom som är täta miktationer dagtid, nattliga miktationer, brådskanie tömningsbehov och inkontinens, tömningssymtom som är svag stråle, startsvårighet, krystning, delad stråle och långsam avslutning (terminal dribbling) och symtom efter tömning

som är känsla av ofullständig tömning och efterdropp. Trots att det är olika fysiologiska processer bakom symtomen säger de lite om orsaken till patientens besvär. Orsakerna till detta är dels att avflödeshinder och svag blåsa ger samma symtom på blåsinsufficiens och dels att alla de fyra vanliga tillstånden avflödeshinder, svag blåsa, idiopatisk överaktiv detrusor och cerebralt ohämmad blåsa ger trängningsbesvär. Symtomen används därför mest för att avgöra om patienten behöver behandling. I detta sammanhang är det viktigt att vara medveten om att höga symtompoäng inte är lika med stora besvär, det är inte alla symtom som är besvärande. Korrelationen mellan besvärsgrad och symtomskala är ofta i storleksordningen 0,6 vilket betyder att 2/3 av variationen i besvärsgrad förklaras av andra faktorer än symtomskalan [1].

Allmän beskrivning av symtomskala

Vid användandet av symtomskala ställer man frågor om ett antal symtom där svaret graderas i poäng efter hur uttalat symtomet är. Summan för alla symtom är värdet för symtomskalan. Det som kan variera är vilka symtom som inkluderas, utformningen av svarsalternativen och om symtom får olika vikter. Den vanligaste utformningen nu är att alla symtom har samma maximala poäng och att alla symtom väger lika tungt.

Den första symtomskalan, Boyarskyskalan, publicerades 1977 [2]. Andra tidiga skalor var Madsen-Iversenskalan [3] och Main Medical Assessment Program Index [4]. Vid införandet var dessa skalor inte vetenskapligt validerade och ofta var det sjukvårdspersonal som fyllde i formulären.

Genombrottet för symtomskalor kom när American Urological Association (AUA) genom en valideringsprocess tog fram AUA Symptom Index, den skala som senare fick globalt erkännande vid WHO:s "Consultation on BPH" och i samband med detta också döptes om till International Prostatic Symptom Score (IPSS). Det blev då också ett krav att patienterna ska svara på frågorna själva utan påverkan från sjukvårdspersonalen. IPSS togs fram genom en vetenskaplig process, men skalan har kritiserats, dels för att man utanför den vetenskapliga processen lade till ett sjunde symtom, dels för att den inte inkluderar inkontinens, ett symtom

som behövs för att utvärdera resultatet av behandling. Genom ett internationellt samarbete utvecklades International Continence Society Male Questionnaire [5] och i Danmark tog man fram Dan-PSS-1 [6], två skalor som också genomgick en vetenskaplig validering. Dan-PSS-1 används i Danmark, men i övrigt är det IPSS som slagit igenom och används i den vetenskapliga litteraturen.

Fördelar och nackdelar med symtomskala

Den stora fördelen med självadministrerade och validerade frågeformulär är att man får en mer objektiv beskrivning av symtomen som ökar värdet av jämförelser av olika patientgrupper och av symtomgrad före och efter behandling. Symtomformulären är också gjorda på ett sådant sätt att i stort sett alla patienter ska klara av att fylla i dem på egen hand. Den största nackdelen med symtomformulär är sannolikt att behandlingsbeslut fattas mer på symtomgrad än på besvärsggrad. Det finns visserligen en besvärfråga kopplad till IPSS, men utvärderingen av besvär är så förenklad att det lätt blir så att symtomen väger för tungt. Det kan även finnas en risk att man övervärderar det diagnostiska värdet av skalan och tror att patienter med höga poäng har BPO. Vid användningen av IPSS har man nackdelen att inkontinens inte utvärderas.

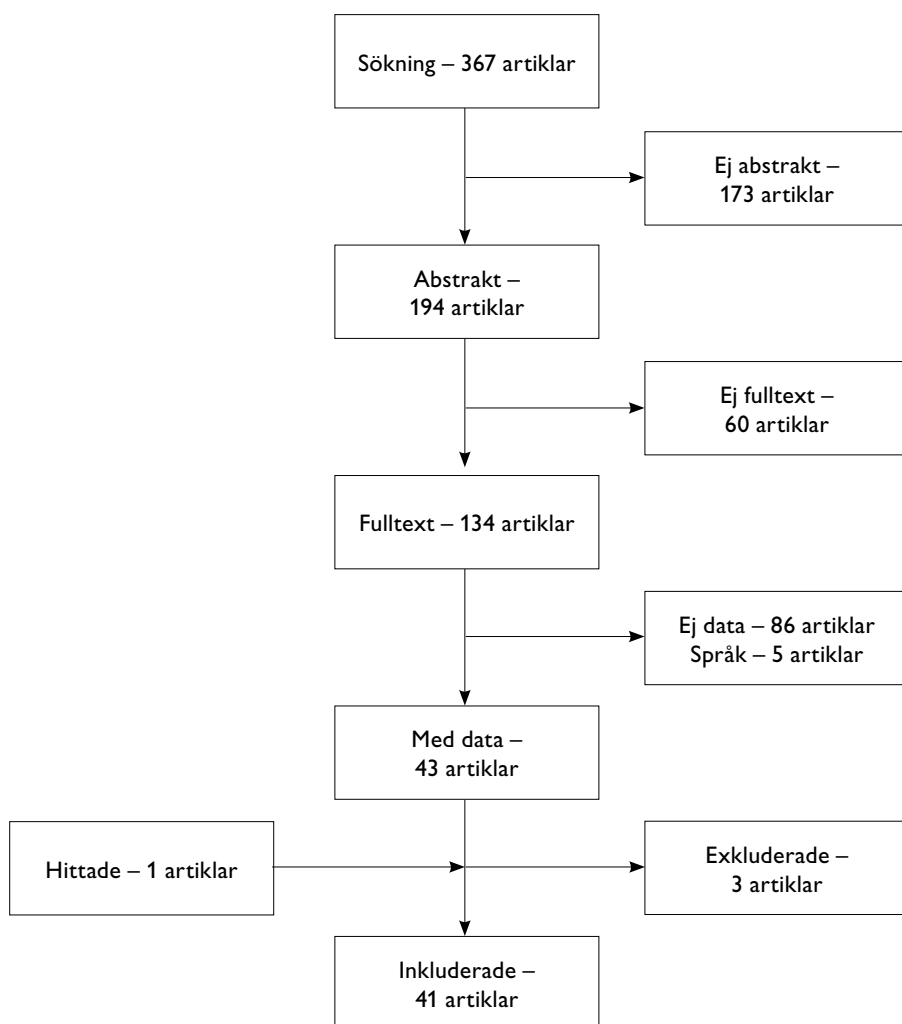
4.10.3 Systematisk litteraturgenomgång

Frågeställningar

- Hur stor är den intraindividella variationen för IPSS eller andra symtomskalor?
- Hur väl kan symtomskalor diagnostisera prostataförstoring?
- Hur väl kan symtomskalor diagnostisera lågt $Q_{\max}$?
- Hur väl kan symtomskalor diagnostisera BPO?
- Hur väl kan symtomskalor förutsäga behandlingsresultat?

4.10.4 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Resultatet av litteratursökningen och granskningen framgår av Figur 4.10.1. Tre studier exkluderades, en pga att man studerade två grupper där intermediära patienter hade uteslutits [7], en pga svårförståelig metod- och resultatbeskrivning [8] och en pga dubbelpublicering [9].



Figur 4.10.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

4.10.5 Studier avseende reliabilitet

Beskrivning av studierna

Inkluderade studier visas i Tabell 4.10.1 och en mer fullständig tabell finns i Bilaga 1. I granskningen inkluderas två studier som skattat intraindividuell SD [10,11]. Båda studierna utfördes på män med LUTS eller LUTS som tyder på BPH. I studierna ingick 71 respektive 274 män. Studiekvaliteten bedömdes som hög i en studie och medelhög i en. I åtta studier bedömdes reliabiliteten med korrelationskoefficient. I fem av dessa undersöktes män med LUTS [12–16] och i tre studerades män som opererats för BPH [17–19]. I två av studierna ingick över 1 000 män [15,16], i tre mellan 200 och 600 män [14,17,19] och i de övriga under 100 män [12,13,18]. Alla dessa studier bedömdes ha medelhög kvalitet.

Tabell 4.10.1 Inkluderade studier som har undersökt reliabilitet. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author Year Reference Country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Repro- ducibility etc
Badia et al, 1998 [12] Spain	Moderate 59	Diagnosis of BPH made by urologist, >50 years, able to understand and answer questions; 18–49 years, same centers, men without current problems and history or present diagnosis of urinary tract symptoms	Prostate cancer, diabetes, neurologic disease, current prostatitis, urinary infection, kidney stones, psychiatric disorder, pelvic trauma or surgery, catheter, drugs affecting bladder function	ICC 0.87 Pearson 0.92
Barry et al, 1992 [13] USA	Moderate 76+59	Believed to have definite clinical BPH; non-urologic complaints in general medical practise	Previous surgery	Pearson 0.92

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.10.1 fortsättning

Author Year Reference Country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Repro- ducibility etc
Barry et al, 1993 [14] USA	Moderate 219	Symptoms suggesting BPH	Prostate or bladder cancer, urethral stricture, previous surgery, less likely to return for follow-up, drug treatment	ICC 0.82 (n=185)
Barry et al, 1995 [10] USA	Moderate 274	Patients considered to have BPH of a urolo- gist after a standard- ized evaluation	Not stated	Mean difference -1.0 SD 2.69
Barry et al, 1995 [15] USA	Moderate 1 229	Randomised study, diagnosis of BPH, $Q_{\max}$ 4–15 ml/s, voided volume 125–500 ml, IPSS >7, no antihyper- tensive agent other than diuretics and ACE inhibitors, 45–80 years	Prostate cancer, stricture, pelvic irradiation, surgery, PSA >12, neurologic disease, urinary infection, drug treatment	ICC 0.74
el Din et al, 1996 [11] The Nether- lands	High 71	LUTS, 44–83 years	Not stated	Mean dif- ference 1.6 SD 3,04
Lujan Galan et al, 1997 [17] Spain	Moderate 513	TURP or open opera- tion, 50–86 years	Not stated	Pearson 0.76 Spearman 0.71 Kendall 0.50
Quek et al, 2001 [19] Malay- sia	Moderate 237	BPH, TURP, stable condition; renal stones, no or mild symptoms, freedom from major diseases, no LUTS treatment,	Analphabetism, major medical history, physical disability; treat- ment for urological problems	ICC 0.77

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.10.1 fortsättning

Author Year Reference Country	Study quality Number	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Repro- ducibility etc
Quek et al, 2005 [18] Malaysia	Moderate 39; 29	BPH, TURP, stable condition; renal stones, no or mild symptoms, freedom from major diseases, no LUTS treatment,	Analphabetism, major medical history, physical disability; treat- ment for urological problems	ICC >0.93 in both groups
Stoevelaar et al, 1996 [16] The Nether- lands	Moderate 1 703; 58	Referral to urologic department, <50 years	Not stated	Spearman 0.67

Redovisning av resultat

I två studier skattades den intraindividella variationen av IPSS till SD 2,7 respektive 4,3 poäng [10,11,20].

I fem studier där reliabiliteten skattades med "intraclass correlation coefficient" varierade denna mellan 0,74 och över 0,93 [12,14,15,18,19], i tre studier där Pearsons korrelationskoefficient användes var den mellan 0,76 och 0,92 [12,13,17] och i två studier med Spearmans korrelationskoefficient var denna 0,67 och 0,71 [16,17].

4.10.6 Studier avseende diagnostisk säkerhet

Beskrivning av studierna

Trettiofy studier inkluderades (Tabell 4.10.2). I tre studier skattades IPSS förmåga att diagnostisera obstruktion med LR-värden [21–23]. I alla studierna ingick män med LUTS och studiekvaliteten bedömdes som medelhög. I nio studier skattades korrelationen mellan symtomskala och resistansparametrar. Sju studier utfördes på män med LUTS [23–29] och två utfördes på män som behandlades med TUMT [30] respektive TURP [31]. Studiekvaliteten bedömdes som medelhög i alla studierna.

I en studie med endast 29 män som skulle opereras för BPH kunde LR-värden för Dan-PSS-1 förmåga att diagnostisera lågt flöde beräknas [6]. I 15 studier skattades korrelationen mellan symtampoäng och maximalt flöde [14,20,22,24,26,30,32–40]. Tre av studierna utfördes på män från populationen och de övriga på män med LUTS eller sådana som fick behandling för BPH. Studiekvaliteten bedömdes som medelhög för alla studierna. I 16 studier skattades korrelationen mellan symtampoäng och prostatas totala volym [14,20,24,25,28,32,34,35,38–45]. I fyra studier ingick män från populationen, i en studie män som genomgick prostatabiopsi och i de övriga män med LUTS. Samtliga studier bedömdes ha medelhög kvalitet.

Tabell 4.10.2 Inkluderade studier avseende symtomskalors förmåga att diagnostisera prostataförstoring, lågt $Q_{\max}$ och avflödeshinder, samt att förutsäga behandlingsresultat. Fullständig tabell i Bilaga 1.

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Barry et al, 1993 [14] USA	219 Symptoms suggesting BPH	At least 21 Prostate or bladder cancer, urethral stricture, previous surgery, less likely to return for follow-up, drug treatment
Barry et al, 2000 [32] USA	1 229 Diagnosis of BPH, IPSS >7, $Q_{\max}$ 4–15 ml/s, voided volume >125 ml, residual urine <300 ml, 45–80 years	Not stated Not stated
Bosch et al, 1995 [34] The Netherlands	554 Randomised community sample, 55–74 years	52, 35% participating PSA >10, prostate cancer, previous surgery, refusing TRUS

Symtomskalors förmåga att förutsäga behandlingsresultat undersöktes i fem studier. I två studier med TURP beräknades LR-värden [37,46], i en med TURP beräknades ytan under ROC-kurvan [31], i en med TUMT beräknades "odds ratio" [30] och i två med läkemedel beräknades "hazard ratio" [47,48]. Antalet män i TURP-studierna var 25–112, i TUMT-studien 247 och i läkemedelsstudierna 437 respektive 4 325. Studiekvaliteten bedömdes i alla studier vara medelhög.

Vanliga kvalitetsbrister i studierna är otillräcklig beskrivning av exklusionskriterier, utförande av referenstestet och om testen utförts oberoende av varandra. Kvaliteten på utförandet och bedömningen av TRUL, flödesmätning och tryck-flödesmätning går i regel inte att bedöma.

Symptom score	Reference test	Results	Study quality Comments
IPSS	TRUS, prostate volume, ellipsoid formula* 1.05. Flow rate measured up to 3 times with local equipment. Voided volume >150 ml. Highest $Q_{\max}$ used	Correlation Prostate volume –0.09 $Q_{\max}$ –0.07	Moderate Pearson correlation coefficient
IPSS, mean of 2	Prostate volume measured by TRUS, method not described. Flow rate, not described	Correlation Prostate volume –0.06 $Q_{\max}$ –0.17	Moderate Pearson correlation coefficient
IPSS	TRUS, Bruel & Kjaer, 7 MHz, planimetry. Flow rate, Urolyn 1000, Dantec	Correlation Prostate volume 0.19 $Q_{\max}$ –0.18	Moderate Spearman correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.10.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Chuang et al, 2003 [46] Taiwan	99 TURP, 30% acute urinary retention	Not stated Prostate cancer, previous prostatic surgery
D'Ancona et al, 1999 [30] The Netherlands	247 Treatment with TUMT, >45 years, PV >30 ml, Madsen SS >7, $Q_{\max}$ <15 ml/s, PVR <350 ml	At least 26 Neurogenic disorders, prostatic cancer, earlier surgery, indwelling catheter, median lobe
Eckhardt et al, 2001 [25] The Netherlands	565 LUTS, >50 years, voided volume >150 ml at uroflow, residual urine and prostate volume measurement performed	5 % According to the International Consensus Committee on BPH
Ezz el Din et al, 1996 [20] The Netherlands	729 LUTS and/or BPH, 63.5 years SD 8.4	Not stated Voided volume <150 ml
Girman et al, 1995 [35] USA	471 Random sample, 40–79 years	Not stated Prostate surgery, prostate cancer, conditions interfering with voiding except BPH

Symp- tom score	Reference test	Results	Study quality Comments
IPSS	Improvement in IPSS after TURP	≥7 points LR+ 3.5 LR– 0.26 ≥10 points LR+ 2.6 LR– 0.33	Moderate Cut off selected at analysis, regression towards the mean
IPSS	Poor response after TUMT evaluated by IPSS, $Q_{\max}$ or resistance (Schäfer grade and URA)	Univariate OR IPSS 0.80 $Q_{\max}$ 0.96 pQ 0.97 multivariate analysis nsx3 Correlation $Q_{\max}$ ns Schäfer grade ns URA ns	Moderate Regression towards the mean
IPSS	TRUS, not described Pressure-flow study, 5 Ch transurethral catheter	Correlation Prostate volume ns Schäfer grade ns	Moderate Kendall-Gibbons correlation coefficient
IPSS	TRUS, planimetry; $Q_{\max}$ TRUS, Kretz Combison, 7.5 MHz, planimetry; Dantec Urodyn 1000	Correlation 0.03; –0.20	Moderate Spearman correlation coefficient
Score similar to IPSS	TRUS, ellipsoid formula Flow rate, portable device	Correlation Prostate volume 0.18 $Q_{\max}$ –0.35	Moderate Pearson correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.10.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Hakenberg et al, 1997 [37] Australia	112 TURP, LUTS, 55–88 years	7 Previous surgery, prostate cancer
Hald et al, 1991 [6] Denmark	29 Uncomplicated BPH, waitinglist for surgery, 46–84 years	0 Not stated
Hong et al, 2003 [47] South Korea	437 LUTS, diagnosis of BPH, medi- cation at least 3 months	Not stated Prostate cancer, previous sur- gery, other condition affecting urinary tract, severe disease
Ko et al, 1995 [26] Canada	121 Symptoms of prostatism, 67.9 years	18 Not stated

Symp- tom score	Reference test	Results	Study quality Comments
IPSS	Result of TURP, improvement in IPSS. Flow rate	≥ 7 points LR+ 2.76 LR- 0.45 ≥ 10 points LR+ 3.03 LR- 0.18 Correlation $Q_{\max}$ ns	Moderate Regression towards the mean Spearman correlation coefficient
Dan-PSS	Flow rate, method not described	$Q_{\max} < 10 \text{ ml/s}$ Comb score > 20 LR+ 1,1 LR- 0,91 Sympt score > 13 LR+ 0.98 LR- 1.02 Both score > 13 LR+ 0,81 LR- 1,22 Correlation $Q_{\max} -0.12$	Moderate Calculated from table Pearson correlation coefficient
IPSS	Not satisfied with continuing medical therapy, surgery	Multivariate hazard ratio 1.082	Moderate Age, IPSS and prostate volume sign
IPSS	Flow rate methods not described. Pressure-flow study, 8 Ch transurethral catheter, manual reading	Correlation $Q_{\max}$ 0.13 Schäfer grade 0.14	Moderate Pearson correlation coefficient -0.13 is probably correct

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.10.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Kojima et al, 1997 [42] Japan	929 Screening, >55 years	Not stated Prostate cancer or stone, prostatitis
Netto Junior et al, 1996 [21] Brazil	227 Urinary symptoms attributed to BPH, IPSS >7, 51–80 years	Not stated Prostate cancer, pelvic irradiation, neurogenic bladder, urinary infection, stricture, hydronephrosis, stone disease, drug treatment within 2 weeks
Pannek et al, 1998 [31] Germany	25 TURP, symptomatic uncomplicated BPH, benign histology, 65.8 years	Not stated Neurologic disease, bladder cancer, diabetes, acute urinary tract infection
Schacterle et al, 1996 [22] USA	134 LUTS, performed urodynamic study, IPSS, flow rate and residual urine, 68.0 years SD 6.6 and 67.6 years SD 10.8	Not stated Neurologic disease
Schou et al, 1993 [49] Denmark	54 Referral for BPH, urodynamic investigation, 38–88 years	4 Diagnosis of other disease than BPH
Slawin et al, 2006 [48] USA	4 325 3 randomised trials, >50 years, PSA 1.5–10, enlarged prostate, IPSS >7	Not stated Not stated in this paper

Symp- tom score	Reference test	Results	Study quality Comments
IPSS	TRUS, chair-type scanner, planimetry	Correlation Prostate volume 0.07	Moderate Pearson correlation coefficient Partially same as Taneike [44]
IPSS	Pressure-flow study, 6 and 8 Ch-catheters transurethrally, Urosystem-DS-5600. Own definition of obstruction: obstruction when $P_{det}Q_{max} > 100$ cm H ₂ O or when $P_{det}Q_{max} > 75$ cm H ₂ O and $Q_{max} < 12$ (age 46–55) or < 9 ml/s (age >55)	LR+ 2.21 LR– 0.45	Moderate
IPSS, Dan-PSS	Pressure-flow study, suprapubic or 8 Ch transurethral catheter, Urolynx 8000, Wiest Co; AG-diagram, Schäfer grade and $P_{det}Q_{max}$. Clinical outcome	Area under ROC curve < 0.65 Correlation ns	Moderate
IPSS	MUPP, > 9 cm H ₂ O obstructed. Flow rate standing	Obstruction LR+ 1.03 LR– 0.99 Correlation Q_{max} 0.04	Moderate Pearson correlation coefficient
Dan-PSS	Pressure-flow study, Dantec Urolynx 5500, 3.5 Ch suprapubic catheter, rectal balloon, Abrams-Griffiths diagram	No sign difference	Moderate
IPSS	Acute urinary retention or surgical intervention	Hazard ratio 1.17 ns	Moderate BPH Impact Index better

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.10.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Steele et al, 2000 [27] USA	204 LUTS, 66.7 years SD 7.5	Not stated Previous therapy for voiding dysfunction, neurological history significant co-morbid disease, history of urethral stricture or prostate cancer
Taneike et al, 1997 [44] Japan	647 Screening, >55 years	Not stated Prostate cancer or stone, prostatitis
Terris et al, 1998 [45] USA	42 TRUS + biopsy, no BPH, infection or prostate cancer diagnosis	Not stated Androgen and radiation therapy, incomplete data, no consent
Tsukamoto et al, 2007 [38] Japan	67 LUTS, 2 measurements of prostate volume, 69.5 years SD 6.5	22 Prostate cancer, surgery or hormonal treatment between visits
van Venrooij et al, 1995 [29] The Netherlands	211 BPH symptoms, urodynamic study, 45–86 years	4 Not stated
van Venrooij et al, 1996 [28] The Netherlands	196 LUTS, clinical judgement suggests bladder outlet obstruction, >50 years	Not stated According to International Consensus Committee on BPH, voided volume <150 ml, missing examinations

Symp- tom score	Reference test	Results	Study quality Comments
IPSS	Pressure-flow study, 7 Ch transurethral and 8 Ch rectal catheters, visual inspection, ICS classification, slope <2 and Pdetmin <40 unobstructed, PdetQ _{max}	Correlation 0.18	Moderate Pearson correlation coefficient
IPSS	TRUS, chair-type scanner, planimetry	Correlation Prostate volume 0.08	Moderate Pearson correlation coefficient
IPSS	TRUS, ellipsoid formula, T ² *AP and T ³ used as diameters for PV <80 and >80 ml respectively	Correlation Prostate volume 0.21	Moderate Pearson correlation coefficient
IPSS	TRUS, Bruel & Kjaer type 2002, ellipsoid formula, Q _{max}	Correlation Prostate volume -0.16 Q _{max} -0.08	Moderate Spearman correlation coefficient
IPSS	Pressure-flow study, 5 Ch transurethral and 14 Ch rectal catheters	Correlation Schäfer grade -0.02	Moderate Pearson correlation coefficient
IPSS	TRUS, prostate volume; Q _{max} ; pressure-flow study, Schäfer grade. TRUS, not described Flow rate, not described Pressure-flow study, 5 Ch transurethral catheter	Correlation Prostate volume 0.03 Q _{max} -0.12 Schäfer grade 0.02	Moderate Pearson correlation coefficient

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.10.2 fortsättning

Author, year, reference, country	Inclusion: Number Criteria	Exclusion: Number Criteria
Yalla et al, 1995 [23] USA	78 Prostatism, urodynamic study, 66.0 years SD 8.9	Not stated Prostate cancer, previous surgery, neurologic disease
Yano et al, 2004 [24] Japan	59 Flow rate suggestive of BPO, prostate volume >20 ml with adenoma, 51–80 years	Not stated Acute or chronic retention, infection, bladder stone, renal impairment, prostate surgery, prostate cancer or other condition interfering with voiding

BPH = benign prostatic hyperplasia; IPSS = international prostate symptom score; MUUP = micturitional urethral pressure profile; PSA = prostate-specific antigen; $Q_{\max}$ = maximum flow rate; TRUS = transrectal ultrasound; TUMT = transurethral microwave thermotherapy; TURP = transurethral resection of the prostate; URA = urethral resistance factor

Redovisning av resultat

Medianvärdet för LR+ och LR– för IPSS förmåga att diagnostisera obstruktion var 1,03 respektive 0,99 i de tre studier där denna skattades [21–23]. I fyra studier som beräknade korrelationen mellan symtomskalor och resistansparametrar angavs endast att korrelationen inte var signifikant [24,25,30,31] och i de övriga fem studierna var den -0,02 till 0,25 [23,26–29]. I ytterligare en studie var det ingen signifikant skillnad på medelvärdet för Dan-PSS-1 för patienter med och utan obstruktion [49].

I den enda studien där symtomskalors förmåga att diagnostisera lågt maximalt flöde skattades med LR-värden var dessa nära 1 [6]. I de 15 studier som beräknade korrelationen mellan symtompöäng och maximalt flöde varierade korrelationskoefficienten mellan -0,45 och 0,14 med ett

Symp- tom score	Reference test	Results	Study quality Comments
IPSS, self-administered, help if needed	Micturitional urethral pressure profile. Obstruction if pressure gradient >0 cm H ₂ O	IPSS >7: LR+ 0.85 LR- infinity IPSS >19: LR+ 0.93 LR- 1.03 Correlation 0.25	Moderate Pearson correlation coefficient
IPSS	TRUS, not described Flow rate, not described Pressure-flow study, 4.6 Ch transurethral catheter	Correlation Prostate volume 0.26 Q _{max} -0.38 Schäfer grade and AG-number ns	Moderate Spearman correlation coefficient

medianvärde på -0,18 [14,20,22,24,26,30,32-40]. Korrelationen -0,18 motsvarar ungefär LR+ 1,3 och LR- 0,77.

I de 16 studier som skattade korrelationen mellan symtompöäng och den totala prostatavolymen varierade korrelationskoefficienten mellan -0,16 och 0,27 med medianvärdet 0,12 [14,20,24,25,28,32,34,35,38-45]. Detta motsvarar LR-värden nära 1.

Symtompöängens förmåga att förutsäga resultatet av behandling med TURP var i två studier LR+ cirka 3,0 och LR- cirka 0,30 [37,46]. Gränsvärdet för IPSS var i dessa studier 17-21 poäng. I en tredje studie var ytan under ROC-kurvan under 0,65 vilket motsvarar LR-värden

närmare 1 [31]. Symtompoäng kunde inte förutsäga resultatet av behandling med TUMT [30] eller läkemedel [47,48].

4.10.7 Diskussion

Två SD för den intraindividuela variationen av IPSS är cirka 5,5 poäng. Enbart den dåliga reliabiliteten gör det svårt att fatta ett behandlingsbeslut på en bestämning av IPSS. Därtill kommer det faktum att det är mer besvärsggrad än symtomgrad som bör ligga till grund för behandlingsbeslut. Den dåliga reliabiliteten gör det också svårt att följa tillståndet av en enskild patient genom att enbart se på IPSS. I tre behandlingsstudier klassificerades ett lyckat resultat som en kraftig sänkning av IPSS. I dessa studier kom man fram till att en hög IPSS före behandlingen förutsade ett bra behandlingsresultat. Detta upplägg av analysen bedöms vara otillförlitligt och inga slutsatser dras av dessa studier. Svagheten i analysen kan illustreras av D'Ancona och medarbetare där man använde tre olika definitioner av lyckad behandling [30]. Sänkning av IPSS gav en oddskvot (OR) på 0,80 jämfört med ökning av $Q_{\max}$ eller sänkning av $PdetQ_{\max}$ som gav en oddskvot på 0,96 respektive 0,97.

Relationen mellan symtomskala och prostatavolym är endast studerad med korrelationsanalys. Det finns flera och stora studier, så resultatet att korrelationen är mycket svag måste betraktas som tillförlitligt även om det finns brister i studie kvaliteten. Det finns sannolikt en svag negativ korrelation mellan symtomskala och $Q_{\max}$. Om man med upprepade mätningar minskade slumpfelen i mätningarna skulle sannolikt korrelationen bli något bättre. Diagnostiskt har man ingen nytta av detta samband, men det visar att det finns ett visst samband mellan symtom och miktionsförmåga. Majoriteten av studier som skattade sambandet mellan symtomskala och resistansvariabler visade ingen eller en svagt positiv korrelation. En studie visade ett något starkare samband, men vägs alla studier ihop tyder de på att det finns en positiv korrelation som är så svag att man inte kan använda den diagnostiskt.

Referenser

1. Kok ET, Bohnen AM, Groeneveld FP, Busschbach JJ, Blanker MH, Bosch JL. Changes in disease specific and generic quality of life related to changes in lower urinary tract symptoms: the Krimpen study. *J Urol* 2005;174:1055-8.
2. Boyarsky S, Jones G, Paulson DF, Prout GR, Jr. A new look at bladder neck obstruction by the food and drug administration regulators: guide lines for investigation of benign prostatic hypertrophy. *Trans Am Assoc Genitourin Surg* 1976;68:29-32.
3. Madsen P, Iversen, P. A point system for selecting operative candidates. In Hinman F ed. *Benign Prostatic Hypertrophy* New York: Springer-Verlag 1983:763-5.
4. Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Panser L, Oesterling JE, Lieber MM, et al. Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1431-45.
5. Donovan JL, Abrams P, Peters TJ, Kay HE, Reynard J, Chapple C, et al. The ICS-'BPH' Study: the psychometric validity and reliability of the ICS male questionnaire. *Br J Urol* 1996;77:554-62.
6. Hald T, Nordling J, Andersen JT, Bilde T, Meyhoff HH, Walter S. A patient weighted symptom score system in the evaluation of uncomplicated benign prostatic hyperplasia. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;138:59-62.
7. Chancellor MB, Rivas DA, Keeley FX, Lotfi MA, Gomella LG. Similarity of the American Urological Association Symptom Index among men with benign prostate hyperplasia (BPH), urethral obstruction not due to BPH and detrusor hyperreflexia without outlet obstruction. *Br J Urol* 1994;74:200-3.
8. Porru D, Jallous H, Cavalli V, Sallusto F, Rovereto B. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH. *Eur Urol* 2002;41:246-9.
9. Quek KF, Low WY, Razack AH, Sin Loh C, Chua CB. Reliability and validity of the Malay version of the International Prostate Symptom Score in the Malaysian population. *J Urol* 2002;167:1359-62.
10. Barry MJ, Girman CJ, O'Leary MP, Walker-Corkery ES, Binkowitz BS, Cockett AT, et al. Using repeated measures of symptom score, uroflowmetry and prostate specific antigen in the clinical management of prostate disease. Benign Prostatic Hyperplasia Treatment Outcomes Study Group. *J Urol* 1995;153:99-103.
11. el Din KE, Koch WF, de Wildt MJ, Kiemeny LA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Reliability of the International Prostate Symptom Score in the assessment of patients with lower urinary tract symptoms and/or benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996;155:1959-64.
12. Badia X, Garcia-Losa M, Dal-Re R, Carballido J, Serra M. Validation of a harmonized Spanish version of the IPSS: evidence of equivalence with the original American scale. *International Prostate Symptom Score*. *Urology* 1998;52:614-20.
13. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Correlation of the American Urological Association symptom index

with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148:1558-63; discussion 1564.

14. Barry MJ, Cockett AT, Holtgrewe HL, McConnell JD, Sihelnik SA, Winfield HN. Relationship of symptoms of prostatism to commonly used physiological and anatomical measures of the severity of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1993;150:351-8.

15. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995;154:1770-4.

16. Stoevelaar HJ, van de Beek C, Nijs HG, Casparie AF, McDonnell J, Janknegt RA. The symptom questionnaire for benign prostatic hyperplasia: an ambiguous indicator for an ambiguous disease. *Br J Urol* 1996;77:181-5.

17. Lujan Galan M, Paez Borda A, Martin Osés E, Llanes Gonzalez L, Berenguer Sanchez A. [The validity of the IPSS questionnaire in a sample of 262 patients with benign prostatic hyperplasia]. *Arch Esp Urol* 1997;50:847-53.

18. Quek KF, Chua CB, Razack AH, Low WY, Loh CS. Construction of the Mandarin version of the International Prostate Symptom Score inventory in assessing lower urinary tract symptoms in a Malaysian population. *Int J Urol* 2005;12:39-45.

19. Quek KF, Low WY, Razack AH, Loh CS. Reliability and validity of the International Prostate Symptom Score in a Malaysian population. *BJU Int* 2001;88:21-5.

20. Ezz el Din K, Kiemeny LA, de Wildt MJ, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Correlation between uroflowmetry, prostate volume, postvoid residue, and lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. *Urology* 1996;48:393-7.

21. Netto Junior NR, D'Ancona CA, de Lima ML. Correlation between the International Prostatic Symptom Score and a pressure-flow study in the evaluation of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996;155:200-2.

22. Schacterle RS, Sullivan MP, Yalla SV. Combinations of maximum urinary flow rate and American Urological Association symptom index that are more specific for identifying obstructive and non-obstructive prostatism. *Neurourol Urodyn* 1996;15:459-70; discussion 470-2.

23. Yalla SV, Sullivan MP, Lecamwasam HS, DuBeau CE, Vickers MA, Cravalho EG. Correlation of American Urological Association symptom index with obstructive and nonobstructive prostatism. *J Urol* 1995;153:674-9; discussion 679-80.

24. Yano M, Kitahara S, Yasuda K, Yamanishi T, Nakai H, Yanagisawa R, et al. A pilot study evaluating a new questionnaire for prostatic symptom scoring, the SPSS, and its sensitivity as constructed to objective measures of outflow obstruction. *Int J Urol* 2004;11:288-94.

25. Eckhardt MD, van Venrooij GE, Boon TA. Symptoms and quality of life versus age, prostate volume, and urodynamic parameters in 565 strictly selected men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57:695-700.
26. Ko DS, Fenster HN, Chambers K, Sullivan LD, Jens M, Goldenberg SL. The correlation of multichannel urodynamic pressure-flow studies and American Urological Association symptom index in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1995;154:396-8.
27. Steele GS, Sullivan MP, Sleep DJ, Yalla SV. Combination of symptom score, flow rate and prostate volume for predicting bladder outflow obstruction in men with lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2000;164:344-8.
28. van Venrooij GE, Boon TA. The value of symptom score, quality of life score, maximal urinary flow rate, residual volume and prostate size for the diagnosis of obstructive benign prostatic hyperplasia: a urodynamic analysis. *J Urol* 1996;155:2014-8.
29. van Venrooij GE, Boon TA, de Gier RP. International prostate symptom score and quality of life assessment versus urodynamic parameters in men with benign prostatic hyperplasia symptoms. *J Urol* 1995;153:1516-9.
30. D'Ancona FC, Francisca EA, Hendriks JC, Debruyne FM, De La Rosette JJ. High energy transurethral thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: criteria to predict treatment outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2:98-105.
31. Pannek J, Berges RR, Haupt G, Senge T. Value of the Danish Prostate Symptom Score compared to the AUA symptom score and pressure/flow studies in the preoperative evaluation of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Neurourol Urodyn* 1998;17:9-18.
32. Barry MJ, Williford WO, Fowler FJ, Jr., Jones KM, Lepor H. Filling and voiding symptoms in the American Urological Association symptom index: the value of their distinction in a Veterans Affairs randomized trial of medical therapy in men with a clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2000;164:1559-64.
33. Caffarel J, Griffiths C, Pickard R, Robson W, Drinnan M. Modeling the clinical assessment of men with suspected obstructed voiding using Bayes' Theorem. *Neurourol Urodyn* 2008;27:797-801.
34. Bosch JL, Hop WC, Kirkels WJ, Schroder FH. The International Prostate Symptom Score in a community-based sample of men between 55 and 74 years of age: prevalence and correlation of symptoms with age, prostate volume, flow rate and residual urine volume. *Br J Urol* 1995;75:622-30.
35. Girman CJ, Jacobsen SJ, Guess HA, Oesterling JE, Chute CG, Panser LA, et al. Natural history of prostatism: relationship among symptoms, prostate volume and peak urinary flow rate. *J Urol* 1995;153:1510-5.
36. Gregoire JP, Moisan J, Labrecque M, Cusan L, Diamond P. [Validation of a French adaptation of the international prostatic symptom score]. *Prog Urol* 1996;6:240-9.

37. Hakenberg OW, Pinnock CB, Marshall VR. Does evaluation with the International Prostate Symptom Score predict the outcome of transurethral resection of the prostate? *J Urol* 1997;158:94-9.
38. Tsukamoto T, Masumori N, Rahman M, Crane MM. Change in International Prostate Symptom Score, prostrate-specific antigen and prostate volume in patients with benign prostatic hyperplasia followed longitudinally. *Int J Urol* 2007;14:321-4; discussion 325.
39. Vesely S, Knutson T, Damber JE, Dicuio M, Dahlstrand C. Relationship between age, prostate volume, prostate-specific antigen, symptom score and uroflowmetry in men with lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2003;37:322-8.
40. Wang JY, Liu M, Zhang YG, Zeng P, Ding Q, Huang J, et al. Relationship between lower urinary tract symptoms and objective measures of benign prostatic hyperplasia: a Chinese survey. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:2042-5.
41. Agrawal CS, Chalise PR, Bhandari BB. Correlation of prostate volume with international prostate symptom score and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Nepal Med Coll J* 2008;10:104-7.
42. Kojima M, Naya Y, Inoue W, Ukimura O, Watanabe M, Saitoh M, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia as a function of age, volume and ultrasonic appearance of the prostate. *J Urol* 1997;157:2160-5.
43. Kurita Y, Masuda H, Terada H, Suzuki K, Fujita K. Transition zone index as a risk factor for acute urinary retention in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998;51:595-600.
44. Taneike R, Kojima M, Saitoh M. Transrectal ultrasonic planimetry of the prostate in relation to age and lower urinary tract symptoms among elderly men in Japan. *Tohoku J Exp Med* 1997;183:135-50.
45. Terris MK, Afzal N, Kabalin JN. Correlation of transrectal ultrasound measurements of prostate and transition zone size with symptom score, bother score, urinary flow rate, and post-void residual volume. *Urology* 1998;52:462-6.
46. Chuang FP, Lee SS, Wu ST, Yu DS, Chen HI, Chang SY, et al. Change in International Prostate Symptom Score after transurethral prostatectomy in Taiwanese men with benign prostate hyperplasia: use of these changes to predict the outcome. *Arch Androl* 2003;49:129-37.
47. Hong S, Ko WJ, Kim SI, Chung BH. Identification of baseline clinical factors which predict medical treatment failure of benign prostatic hyperplasia: an observational cohort study. *Eur Urol* 2003;44:94-9.
48. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG, Wilson T. Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006;67:84-8.
49. Schou J, Poulsen AL, Nordling J. The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosing uro-dynamic infravesical obstruction in BPH. *Scand J Urol Nephrol* 1993;27:489-92.

4.11 Sammanfattning och kommentarer

4.11.1 Reliabilitet

Tabell 4.11.1 Intraindividuell standardavvikelse (SD) från granskningen jämförd med den SD som bedömts vara önskvärd eller acceptabel i förhållande till gränser för beslut.

Diagnostiskt test	Acceptabel intraindividuell variation SD	Önskvärd intraindividuell variation SD	Reliabilitet i granskningen SD	Antal undersökningar för acceptabel nivå
IPSS (poäng)	2	1	3	2–3
Rektalpalpation (ml)	2,5	1,25	11	20
TRUL (ml)	2,5	1,25	10	16
PSA (µg/l)	0,25	0,12	0,9	12
Flödesmätning (ml/s)	1,25	0,6	2,5	4
Tidsmiktion (s)	1,25	0,6	3,5	8
Miktionslista, antal	1	0,5	1,35	2
Miktionslista, tömd volym (ml)	25	12		
Resturin (ml)	25	12	50	4
Tryck-flödesmätning (cm H ₂ O)	5	2,5	11	5

Gemensamt för alla de granskade diagnostiska metoderna är att de har en stor intraindividuell variation (Tabell 4.11.1). Även om det finns en osäkerhet i både bedömningen av vilken precision som är önskvärd och i den observerade variationen bör tabellen ge en uppfattning om undersökningarnas precision. I tabellen kan man också se att det kan vara realistiskt att uppnå det som kallas acceptabel intraindividuell variation, men knappast det som kallas önskvärd intraindividuell variation, eftersom det då behövs fyra gånger så många undersökningar.

För nästan alla metoder som är med i granskningen finns det data som visar att den intraindividuell variationen ökar med stigande mätvärden.

Ett problem när man bedömer säkerheten i mätningarna är att man i regel inte har tagit hänsyn till den här variationen av SD. För $Q_{\max}$ och prostatavolymen mätt med TRUL finns det några undersökningar där man beräknat variationen i procent eller har använt logaritmerade värden, men sådan metodik skulle ha behövt användas i större utsträckning. De värden på intraindividuell SD som presenteras i Tabell 4.11.1 bör vara representativa för vanliga värden, som de flesta patienterna har. Jämför man emellertid t ex ett lågt värde för maximalt flöde på 6 ml/s med konfidensintervallet ± 5 ml/s underskattar man precisionen i mätningen, och på omvänt sätt överskattar man precisionen för ett maximalt flöde på 18 ml/s.

Eftersom de aktuella undersökningsmetoderna från början har relativt låg diagnostisk förmåga och den biologiska variationen är stor, är det viktigt att den diagnostiska förmågan inte försämras onödigt genom dålig precision i mätningarna. För att få så bra diagnostisk förmåga som möjligt i utredningen är det viktigt att öka precisionen. För flödesmätning ökade den diagnostiska förmågan enligt den här granskningen när man använde medelvärdet av flera mätningar.

De tre undersökningarna IPSS, tidsmiktion och miktionslista har redan nu relativt god precision. Uppföljningen av en patient med IPSS skulle få bättre precision om man varje gång gjorde dubbelbestämning av IPSS med någon veckas mellanrum. Tidsmiktion har relativt bra precision eftersom patienterna i regel gör 10–15 mätningar. För miktionslistan får man relativt bra precision om den förs under två till fyra dagar.

För resturin behövs fyra mätningar för att få acceptabel precision. Detta skulle kunna åstadkommas till priset av relativt stora resurser eftersom patienterna bör tömma blåsan då de har ett naturligt behov av blåstömning och befinna sig i en lugn och avspänd miljö. Vinsten med att försöka förbättra precisionen av resturin är inte så stor eftersom resturin har låg och sämre diagnostisk förmåga än t ex flödesmätning (sannolikt även tidsmiktion) och rektalpalpation.

PSA har relativt stor intraindividuell variation, men eftersom det inte finns studier som visar att man har nytta av PSA om man enbart har

patienter med värden mellan 0 och 4 µg/l finns det knappast anledning att använda PSA för att skatta prostatavolym och för att försöka förbättra precisionen i mätningen. De undersökningar som har sämst precision är storleksmätningen av prostata. De är också de undersökningar där man tydligast ser skillnader i precisionen för olika bedömare.

Vid rektalpalpation underskattas prostatastorleken, och sensitiviteten för att upptäcka stora prostatakörtlar är låg. Små prostatakörtlar överskattas också till viss del. Eventuellt kan precisionen förbättras enbart genom att man blir medveten om dessa systematiska fel. Man behöver bli mer uppmärksam på avvikande undersökningsfynd. Förutom att använda optimal teknik kan precisionen ökas genom att man gör fler oberoende rektalundersökningar. Om man undviker att läsa rektalstatus före nya undersökningar ökar chansen att man registrerar en annan storlek och medelvärdet av sådana undersökningar bör bli mer korrekt. Precisionen ökas sannolikt också om resultatet registreras mer kvantitativt än vad som vanligen görs idag, storleken kan beskrivas i 5 ml-intervall eller man kan registrera bredd och eventuell längd i mm. Det kan upplevas som en onödig arbetsbelastning att göra extra undersökningar men de första en till tre extra undersökningarna ökar precisionen betydligt.

Vid storleksmätning med TRUL finns flera problem. Vanligen används formeln för en ellipsoid med tre olika diametrar och denna metod underskattar prostatavolymen. I granskade artiklar kan man inte se om underskattningen är ungefär lika stor för alla patienter eller om den varierar mycket från person till person. Om underskattningen varierar mycket orsakar den större problem än om den är konstant. Planimetri tar längre tid men är mer precis. Det förefaller rimligt att man i studier borde använda planimetri och att man även kliniskt har möjlighet att använda metoden t ex vid gränsfall när valet står mellan öppen operation eller TURP.

Av granskningen framgår relativt tydligt att man vid multicenterstudier med multipla ej specialinriktade undersökare har mycket större intra-indivuell variation än då undersökningarna görs av specialintresserade personer. En systematisk träning av urologer skulle säkert kunna öka precisionen. T ex genom att två urologer undersöker samma patient, eller

genom storleksbedömning med TRUL före radikal prostatektomi som jämförs med det vägda preparatet.

I granskningen är flödesmätning den non-invasiva metod som var bäst på att diagnostisera avflödeshinder. Vid användning av medelvärden av flera miktationer tycks man komma upp i värdena LR+ cirka 5 och LR- 0,2. Det framgick inte av granskningen, men annan erfarenhet talar för att den tekniska utvecklingen skapat ett nytt problem. Då bläckstråleskrivare användes kunde alla urologer läsa av flödeskurvor och bortse från artefakter. Numera får man en automatisk utskrift av $Q_{\max}$, och detta värde accepteras ofta utan att kurvan avläses, vilket gör att artefakter accepteras som maximalt flöde. Detta utgör också ett problem för utvärderingen av behandlingsstudierna i den här rapporten. I vissa fall har kurvor samlats in och avlästs blint, men i de flesta studierna är det varken angivet om kurvorna är avlästa manuellt eller om det har gjorts blint.

Vid tryck-flödesmätning avläses kurvorna manuellt mer regelbundet av specialintresserade undersökare. Det man kan göra för att minska variationen mellan bedömare är att utarbeta enhetligare kriterier för hur man ska avläsa maximalt flöde och tryck vid maximalt flöde.

4.11.2 Diagnostisk förmåga

En sammanfattning av de diagnostiska metodernas LR-värden finns i Tabell 4.11.2. Värdena är mycket låga och det betyder att ett enskilt test inte räcker för diagnos av avflödeshinder eller för att förutsäga behandlingsresultat. Värdena i tabellen påverkas av den stora intraindividuell variationen. Om beslut grundas på medelvärden av flera undersökningar kan LR-värdena bli bättre, och vid granskningen kunde man se en sådan tendens för $Q_{\max}$. Flera celler i tabellen är tomma pga att inga studier kom fram i sökningen. Framför allt behövs det studier för att utvärdera rektalpaltations, tidsmiktions och miktionslistas förmåga att diagnostisera avflödeshinder.

Tabell 4.11.2. Undersökningsmetodernas diagnostiska förmåga enligt granskningen. Den diagnostiska förmågan anges som likelihood ratio (LR) där värden över 3 är måttligt bra förmåga och värden över 9 bra förmåga. LR– är 1/LR+.”—” betyder att det inte fanns någon studie i granskningen, ”Oklart” att det fanns svårtolkade resultat.

Diagnostiskt test	Avflödeshinder LR+	Resultat av behandling LR+
IPSS	1,2	1–3
Rektalpalpation	–	2
TRUL	1,6	2
PSA	Oklart	1–2
Flödesmätning	2 (5)	Divergerande resultat
Tidsmiktion	–	1
Miktionslista Antal	–	–
Miktionslista Volym	1,4	–
Resturin	1,5	1–1,5
Tryck–flödesmätning	Ej relevant	1–3,3

För att ha riktig nytta av utredningen skulle man behöva kombinera två test med t ex LR+ 3 eller tre test med LR+ 2. Vid en kombination av flera tester får man bra diagnostisk hjälp när testerna är samstämmiga, men man kommer fortfarande att ha en stor osäkerhet för alla som har en kombination av positiva och negativa test. För att använda LR-värden på detta sätt behövs det också ytterligare studier. De värden som finns i Tabell 4.11.2 gäller i den situationen att undersökningen används som första test. Om vi gjorde flera flödesmätningar och därefter TRUL och fick positivt undersökningsresultat på båda, skulle den totala LR för båda testen bli $5 \cdot 1,6 = 8$. I verkligheten är det inte säkert att man uppnår denna sannolikhet därför att man har en samvariation mellan lågt flöde och stor prostata. Det behövs alltså studier där man beräknar LR-värden för bestämda sekvenser av tester.

4.11.3 Diskussion

Utredning i primärvård

I primärvården rekommenderas redan nu att man gör utredning med symtomskala, rektalpalpation, tidsmiktion, miktionslista, resturin, PSA och eventuellt urinsticka och kreatinin. I granskningen har det inte visats att någon av dessa metoder är bra för att diagnostisera BPO. Beror detta på att metoderna är dåliga på att diagnostisera BPO eller beror det på att de är dåligt utvärderade? Även om några av metoderna har dålig förmåga att diagnostisera BPO är svaret på frågan i första hand att metoderna är dåligt utvärderade. De tre metoder som troligtvis ger mest information beträffande sannolikheten för BPO i primärvården är tidsmiktion, miktionslista och rektalpalpation, och för dessa metoder finns nästan inga utvärderande studier. Det förefaller ändå realistiskt att tänka sig att en skattning av prostatastorleken till 40 ml, ett medelvärde av 12 tidsmiktationer på 20 s och en genomsnittlig tömd volym per gång på 150 ml skulle kunna ge t ex LR-värdena 1,7, 4 och 1,7, vilket tillsammans ger $LR+ = 12$, vilket motsvarar en god diagnostisk förmåga. Eventuellt kan även resturin och PSA bidra till diagnostiken. Det som behövs för att tillämpa en sådan här modell är studier där man skattar LR-värden, dvs studier där man använder de här metoderna och dessutom gör tryckflödesmätning. Tillämpas den här modellen får man inte en diagnos på alla patienter utan man får ett värde på kanske mellan 5 och 95 procent för sannolikheten att patienten har obstruktion. Kännedom om sannolikheten för obstruktion och patientens besvärsgång gör att man kan föra en bättre diskussion med denne om fortsatta åtgärder: Ska man avvakta? Satsa på behandling med antikolinergika? Läkemedel mot BPO? Operation? Fortsätta utredningen med urodynamik?

Utredning hos urolog

Den enda större skillnaden mellan utredningen i primärvård och hos urolog är att man hos urolog skattar prostatavolymen med TRUL. Eftersom TRUL har bättre precision än rektalpalpation får man LR-värden som tydligare talar för eller mot obstruktion. Även för patienter hos urolog behövs det studier för att skatta LR-värden så att utredningsmodellen kan tillämpas. Eftersom LR-värden för TRUL är bättre än LR-värden för rektalpalpation innebär det att även de totala LR-värdena

när man kombinerar flera metoder blir bättre än de som erhålls för primärvård.

Hos urolog görs också flödesmätning. Det finns inte någon anledning att tro att det kommer att vara någon stor skillnad på LR-värden för flera bestämningar av maximalt flöde och flera tidsmiktationer. Det som flödesmätning kan tillföra är att man ser att flödeskurvan är fluktuerande eller intermittent vilket kan bero på försämrad miktionsreflex eller svag blåsa och leda till beslut om tryck-flödesmätning.

Behöver tryck-flödesmätning alltid utföras före operation av okomplicerad BPO? Det finns inte evidens för att besvara denna fråga nu. Det sannolika resultatet av noggrannare studier av denna fråga är att man efter non-invasiv utredning kan dela upp patienterna i en sannolikt större grupp som har nytta av tryck-flödesmätning och en sannolikt mindre grupp som inte har så stor nytta av denna undersökning.

5. Behandling med läkemedel och naturläkemedel

5.1 Inledning

Ett flertal läkemedel används idag för behandling av patienter med urineringsproblem som beror på en förstorad prostata, LUTS tydande på BPH. De läkemedel som är viktigast är *alfablockerare* och *5-alfareduktashämmare* (5-ARI). Dessa har sinsemellan helt olika verkningsmekanismer. Alfablockerare är avsedda att relaxera glatt muskulatur i olika delar av prostata, alltså den dynamiska eller funktionella komponenten av obstruktionen, medan behandling med 5-alfareduktashämmare främst är avsedd att reducera prostatas storlek och alltså minska på den strukturella eller statiska komponentens andel av obstruktionen.

Förutom alfablockerare och 5-ARI används nu ibland också *antikolinerga medel*, ensamma eller i kombination med alfablockerare. Avsikten var att även dessa läkemedel skulle inkluderas i den systematiska litteraturnomgången. Vid sökningen av litteraturen identifierades ett antal randomiserade kontrollerade studier gällande antikolinergika vid BPH och LUTS. Ingen av dessa visade sig dock uppfylla de uppställda kriterierna för inklusion, då de bl a berört patienter med överaktiv blåsa. I väntan på att konklusiva studier inom det här området publiceras har vi därför inte tillägnat denna läkemedelsgrupp något eget delkapitel i den aktuella rapporten (se vidare Kapitel 9 Avslutande diskussion och kunskapsluckor).

Under senare år har studier av så kallade fosfodiesteras-5-hämmare (*PDE5-hämmare*) genomförts även vad gäller effekter på LUTS. Dessa läkemedel har en relaxerande effekt på urogenital muskulatur och används vid behandling av erektil dysfunktion. I en sammanställning av tillgängliga studier i januari 2011 fann man t ex att skillnaden var till fördel för PDE5-hämmare med en reduktion i IPSS (International Prostate Symptom Score) med 2,6 poäng utöver placebo. Några urodynamiska effekter i termer av sänkt blåstryck eller ökad maximal

urinflödes hastighet har inte kunnat bekräftas i dessa studier. Den symtomlindrande effekten ser lovande ut, men det är ännu för tidigt att säga om detta kommer att kunna bli en behandlingsprincip för kliniskt rutinbruk. Den forskning som hittills föreligger inom detta område får betecknas som explorativ och experimentell, och detta parat med behovet av fler studier inom området är skälet till att vi inte gjort någon systematisk litteraturgenomgång av effekterna på BPH och LUTS vid behandling med PDE₅-hämmare i den här rapporten.

Ett flertal preparat som räknas till *naturläkemedel* säljs i Sverige. Naturläkemedel har inte karakteriserats på motsvarande sätt som alfablockerarna och 5-ARI, eftersom verkningsmekanismen för de olika preparaten till övervägande del kan betraktas som okänd. Den avgörande skillnaden mellan farmakologiska läkemedel och naturläkemedel är att de senare endast definieras av vilken växt eller vilka växter de utvinns ur. Detta leder dels till metodproblem då ett preparat kan variera i sammansättning mellan olika tillverkare, dels till en lägre motivation för industrin att driva forskningen framåt då växterna, och därmed preparaten, inte kan patenteras. I övrigt finns inga hinder för att forskningen kring naturläkemedel ska hålla samma kvalitet som farmakologisk forskning. I Cochranerapporter inom området har man efterlyst mer forskning för att kunna dra säkrare slutsatser om behandling med naturläkemedel vid BPH.

Behandling med läkemedel är främst avsedd för lättare symtom, där en mer avvaktande attityd till behandling av olika skäl inte är aktuell, samt för så kallade medelsvåra symtom. Vid svårare symtom och besvär anses det indicerat att gå direkt på minimalinvasiva och invasiva metoder som TUMT (transuretral mikrovågsbehandling) och TURP (transuretral resektion av prostata). Det är väl känt att läkemedlen som används vid BPH och LUTS har begränsningar och alltså inte passar för alla patienter, men hur dokumentationen i litteraturen ser ut i olika avseenden bedömt utifrån kontrollerade och randomiserade kliniska studier är en fråga som belyses i den här rapporten.

De flesta patienter med BPH och LUTS söker i första hand kontakt med primärvården. Den initiala utredningen innefattar ett fastställande av att patienten har BPH som orsakar obstruktion, symtom och besvär. I

diagnostiken ingår även att differentiera gentemot andra tillstånd med liknande symtom. Om inte mycket uttalade symtom föreligger redan på detta stadium är det troligt att patienten föreslås behandling med läkemedel, antingen en alfablockerare eller en 5-ARI, eller numera också ibland kombinationsbehandling med båda dessa medel.

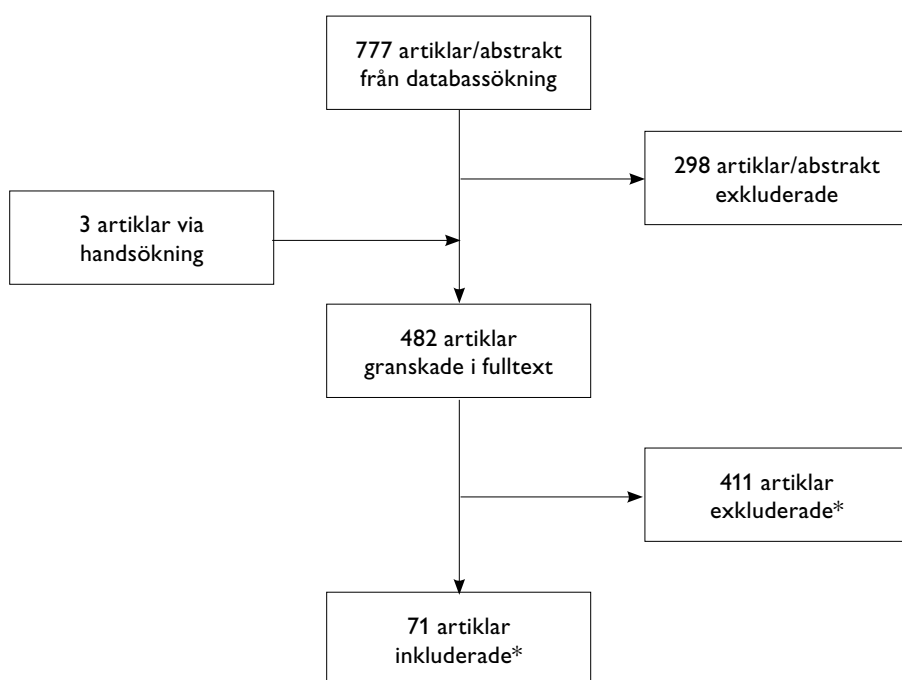
Med alfablockerare inriktar man alltså behandlingen på att reducera symtom och därmed besvär. Alla på marknaden förekommande alfablockerande medel är av samma typ, nämligen alfa-1-blockerare, och man antar att en relaxation av glatt muskulatur i prostata, i prostatiska uretra och i prostatakapseln är den verkningsmekanism som utnyttjas för att påverka obstruktionens dynamiska komponent, och därmed även tömningsförmågan och patientens symtom.

5-ARI hämmar omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron och därmed sker en kraftig hämning av testosteronets androgena effekter på prostata. Konsekvensen blir att stimulansen av prostatas tillväxt hämmas i så hög grad att en redan förstörd prostata krymper. I bästa fall minskar därmed inflytandet från den statisk-obstruktiva komponenten. Det är just i förhoppning om ett sådant utfall som 5-ARI används för denna patientgrupp. I många studier har symtomreduktion varit primärt effektmått, men då effekten på just symtomen varit blygsam, för att inte säga liten, har indikationen på senare år kommit att glida över i en förebyggande behandling som på sikt är avsedd att förhindra en progression av sjukdomen. Ibland ges då 5-ARI tillsammans med en alfablockerare i kombinationsbehandling. Vilket stöd som finns i litteraturen för användandet av 5-ARI vid behandling respektive i förebyggande syfte vid BPH tas upp i Kapitel 5.3 och 5.4. Användningen av 5-ARI i syfte att *förebygga* utveckling eller progress av prostatacancer är inte inkluderad i den här rapporten.

Vid en samlad värdering av vetenskaplig litteratur bör man vara medveten om att det alltid finns en risk för "publikationsbias". Det innebär att studier med negativa resultat oftare tenderar att förbli opublicerade ("hamna i byrålådan"), vilket kan få till följd att resultatet blir snedvridet. Alla inkluderade studier var sponsrade av läkemedelsbolag och några studier med negativa resultat har inte identifierats. För att bli kunna utvärdera hur stor andel av de ingående försökspersonerna som uppnått en viss procentuell

förbättring i effektparametrar försökte arbetsgruppen få tillgång till originaldata från företagen, men dessa önskemål har inte tillmötesgåtts. Studier med finansiering från oberoende källor saknas helt.

Behandling med naturläkemedel påbörjas oftast av patienten själv i direkt kontakt med en kommersiell aktör. Studier inom området finns och en del är kontrollerade, randomiserade mot placebo och av tillräcklig omfattning för att tas upp till granskning i den här rapporten. I den befintliga bakgrundsinformation om verkningsmekanismer ska ändå betonas att det saknas en hel del information.



Figur 5.1.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier. Angivet antal artiklar från databassökning avser antal efter exklusion av duplikat. Antalet artiklar och träffar stämmer inte överens pga att data från vissa av studierna har använts i flera Avsnitt (markerade med *). För flödesscheman över urval av studier för de olika läkemedelsgrupperna, se respektive delkapitel. Använda söktermer och strategier redovisas separat.

Genomgången baseras på en systematisk litteratursökning för tiden från januari 1975 och fram t o m november 2008. En uppdaterad sökning har också gjorts för tiden från november 2008 och fram t o m december 2010. Vid granskning av tillkomna studier har det bedömts att ingen väsentlig information har tillkommit som påverkar slutsatserna i något av delkapitlen. Tillkomna referenser som bedömts relevanta för frågeställningarna redovisas i respektive delkapitel.

5.2 Alfablockerare

5.2.1 Evidensgraderade resultat

- Alfablockerare minskar symtomen lite mer än placebo. Den genomsnittliga skillnaden i IPSS är ungefär 2 poäng (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Alfablockerare förbättrar det maximala urinflödet lite mer än placebo. I medeltal är effektskillnaden cirka 1 ml/s (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Biverkningarna av alfablockerare är relativt få, men fler än med placebo. De vanligaste biverkningarna är yrsel, huvudvärk, asteni, hypotension och erektil dysfunktion (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det går inte att avgöra om alfablockerare underlättar kateterdragning efter tillfälle av akut urinretention (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

5.2.2 Inledning

Stimulering av adrenerga nerver leder till frisättning av noradrenalin (NA) från nervändsluten och frisatt NA stimulerar receptorer på effektorcellerna. Dessa receptorer klassificeras som alfa- eller betareceptorer. Sådana receptorer finns snart sagt överallt i kroppen, inte minst i kärlväggarna, men också överallt i övrigt där det finns adrenerga nerver. I de nedre urinvägarna är den adrenerga innervationen och därmed receptortätheten som störst i utflödesregionen, dvs i blåsbotten och uretra där kontraktionsmedierande alfareceptorer dominerar. I urinblåsan dominerar förekomsten av betareceptorer, om än i en låg koncentration. Dessa förmedlar relaxation av glatt muskulatur. Stimulering av adrenerga nerver i de nedre urinvägarna underlättar alltså blåsfyllnad genom en samtidig alfreceptormedierad kontraktion av blåshalsområdet och urinröret och en relaxerande effekt på blåsan via betareceptorerna. Här hittar vi också skälen till att man vid t ex symtomatisk BPH använder alfablokerande medel för att reducera utflödesmotståndet och underlätta blåstömningen/reducera symtomen genom relaxation av glatt muskulatur i blåshalsen, uretra och prostata. Kanske har alfablockerare också effekter på urinblåsans muskulatur då ett avflödeshinder från blåsan

ofta medför att den normala dominansen av relaxationsmedierande betareceptorer här vid tillväxt av blåsväggen ändras till en alfareceptor-dominans, och därmed alltså en glatt muskelkontraktion istället för en relaxation. Till detta kommer att alfareceptorer på ryggmärgsnivå kan spela en avgörande roll för de nedre urinvägarnas funktion, åtminstone ser det så ut i djurförsök.

Alfareceptorer kan indelas i olika subtyper, alfa-1 och alfa-2, och den som dominerar i urinvägarna är den så kallade alfa-1-adrenoceptorn. Det är också denna typ av alfareceptor som är vanligast förekommande i t ex blodkärl. Det är därför lätt att förstå att alfablockerare som ges mot symtom och besvär från urinvägarna vid BPH också kan påverka kärlsystemet och medföra hypotension, ortostatism och asteni, några av de vanligaste biverkningarna vid användande av alfablockerare för behandling av LUTS vid BPH. För behandling av LUTS vid BPH används i Sverige tre preparat som alla specifikt binder till och därmed blockerar aktivering av alfa-1-receptorer, så kallade alfa-1-blockerare. Dessa är *alfuzosin*, *doxazosin* och *terazosin*. De verkar på i princip samma sätt och den huvudsakliga verkningsmekanismen i de nedre urinvägarna anses i allmänhet vara en relaxation av glatt muskulatur i prostata och prostata-tiska uretra. Alfuzosin dominerar helt på den svenska marknaden. Det fjärde preparatet som omnämns här är *tamsulosin*. Det säljs inte i Sverige, men är mycket vanligt runtom i världen och tas därför också upp i det här avsnittet.

På många håll är det idag klinisk praxis att ge en alfablockerare i samband med kateterdragning. Även om patienten behöver opereras för att undanröja avflödeshindret pga BPH, så är det en avgjord fördel om man kan göra detta ingrepp som ett elektivt ingrepp istället för ett akut.

5.2.3 Frågeställningar

- Kan alfablockerande medel reducera symtomen eller förbättra funktionen i de nedre urinvägarna hos patienter med LUTS vid obstruerande BPH, dvs kan en statistiskt och kliniskt säkerställd minskning av antalet IPSS-poäng åstadkommas och kan blåstömningen förbättra-

ras i termer av ett ökat maximalt urinflöde ($Q_{\max}$)? Hur påverkas patients besvär av behandlingen?

- Vilka är effekterna av långtidsmedicinering med alfablockerare?
- Vilka biverkningar ska man räkna med?
- Kan behandling med alfablockerare underlätta avvecklingen av inneliggande uretrakateter (KAD)?

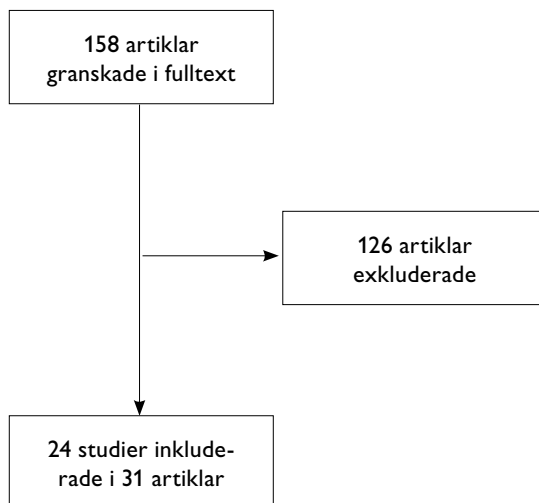
5.2.4 Inklusionskriterier

Sökningar gjordes i PubMed och Embase t o m 2008 (se sökning i Bilaga 2). Randomiserade, placebokontrollerade studier med minst 100 inkluderade patienter accepterades i första hand. En behandlingsperiod av minst 12 veckor krävdes för inklusion. Data fick inte tidigare vara publicerade. I de studier som löpt i 12 veckor har i allmänhet över 90 procent av patienterna varit evaluerbara och bortfallet har alltså endast varit litet. I studier över längre tid är bortfallet större, ibland upp till 30 procent, men förutsatt att resultatanalyserna utförts enligt "intention-to-treat" med "last observation carried forward" betraktas detta som godtagbart.

För frågeställningen om behandling med alfablockerare kan underlätta avvecklingen av inneliggande uretrakateter inkluderades studier på patienter med avflödes hinder som pga akut urinretention fått en tillfällig uretrakateter, och i övrigt kriterier som ovan.

5.2.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Totalt 24 randomiserade studier har inkluderats i utvärderingen. Av de inkluderade studierna avsåg tio alfuzosin, fem doxazosin, fyra terazosin, sju tamsulosin och en om behandling med alfablockerare kan underlätta avvecklingen av inneliggande uretrakateter.



Figur 5.2.1 Flödesschema över urvalet av studier som utvärderat alfablockerare och som granskats i fulltext.

Av de granskade artiklarna avsåg 44 alfuzosin, 44 doxazosin, 30 terazosin, 39 tamsulosin och fem om behandling med alfablockerare kan underlätta avvecklingen av ineliggande uretrakateter. I några av studierna/artiklarna har fler än en substans inkluderats, varför antal studier/artiklar och antal dataset per substans inte summerar till samma antal. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade farmakologiska metoder, se Kapitel 5.1.

5.2.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

I majoriteten av de inkluderade studierna var inklusionskriterierna lika varandra:

- minst sex månaders anamnes på BPH-relaterad LUTS
- ålder mellan 45–50 och 80 år
- IPSS över 12
- urinflöde mellan 5 ml/s och 12 ml/s
- resturin under 300 ml
- oberoende av prostatastorlek.

Exklusionskriterier var framför allt tidigare eller pågående annan behandling för BPH eller läkemedel med effekter på nedre urinvägarna som kunde tänkas influera behandlingsresultatet. Fördelningen mellan grupperna avseende dessa parametrar var över hela linjen lika, vilket talar för att urval och randomisering gav en likartad fördelning av patienter i de jämförda grupperna.

Studiekvalitet

Några större metodologiska brister förefaller inte finnas avseende randomisering och blindning. Även om randomiseringsförfarandet inte alltid i detalj är angivet så är det i dessa läkemedelsstudier rimligt att anta att det har varit korrekt utfört. Det generellt stora placeboavaret speglar sannolikt att blindningen också varit tillfredställande. Även om det inte för alla studier av alfablockerare vid LUTS och BPH finns angivet att de är sponsrade av industrin, så är det lämpligt att man vid läsningen utgår från att studierna är sponsrade av läkemedelstillverkarna. Man får alltså hålla i minnet att det inte bara kan vara vetenskapliga utan även kommersiella intressen som har påverkat upplägg, genomförande och evaluering av dessa studier.

Av identifierade studier avseende om behandling med alfablockerare kan underlätta avvecklingen av ineliggande uretrakateter är de flesta små och av låg kvalitet. Endast en av de granskade studierna bedömdes vara tillräckligt stor och välgjord [1].

Effektmått

I nästan alla studier har symtompoäng valts som primärt effektmått. I de flesta studier har IPSS använts, men i tidiga studier användes alternativt Madsen-Iversens skalor. Dessa har i våra analyser, trots att överensstämmelsen inte är total, räknats om till IPSS-poäng, men med de små effektskillnader vi har att räkna med är felet troligen att se som försumbart. I ett par av studierna var det primära effektmåttet avsett att spegla blåstömningens måga, uttryckt antingen som kateterfrihet eller resturinvolym. För att kunna jämföra olika studier med varandra har i några fall omräkningar och uppskattningar gjorts av standardavvikelse. Enligt de sensitivitetsanalyser som vi gjort har inte heller dessa åtgärder haft någon påverkan på resultaten. Som sekundära effektmått har man förutom maximalt urinflöde (ml/s) ofta också använt resturin (ml) och en fråga som speglar patientens besvär.

Doseringen för alfuzosin varierar mellan 7,5 och 15 mg. Behandlingstiden var vanligen 12 veckor, men i studien som var inriktad på förekomst av urinretention och operationsbehov under pågående medicinering var behandlingstiden 104 veckor. Doxazosin användes efter titrering från 1 mg i slutdos om 4–8 mg, medan terazosin användes i doser om 2–10 mg. Tamsulosin, slutligen, användes i ett flertal studier i doser om 0,4 eller 0,8 mg. Med doxazosin, terazosin och tamsulosin pågick ett flertal studier i 12–13 veckor och med de två första av dessa gjordes studier med uppföljning i upp till ett år. Resultaten av långtidsstudierna redovisas nedan separat.

Tabell 5.2.1 Inkluderade studier där behandling med alfablockerare jämförts med placebo. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier finns i Bilaga 1.

Författare, år, referens, land	Intervention	Antal patienter	Uppföljningstid	Studie kvalitet Kommentarer
Alfuzosin				
Buzelin et al, 1997 [2] Frankrike	Alfuzosin 2x5 mg	390	12 veckor	Medelhög
Jardin et al, 1991 [3] Frankrike	Alfuzosin 3x2,5 mg	518	24 veckor	Medelhög
Nordling, 2005 [4] Danmark	Alfuzosin 10 mg OD	312	12 veckor	Hög
Roehrborn, 2001 [5] USA	Alfuzosin 10 mg OD el 15 mg OD	536	12 veckor	Medelhög
Roehrborn et al, 2003 "Pooled analysis" [6] USA	Alfuzosin 10 mg OD	955	12 veckor	Medelhög
Roehrborn, 2006 [7] USA	Alfuzosin 10 mg OD	1 522	104 veckor	Låg–medelhög
van Kerrebroeck, 2000 [8] Holland	Alfuzosin 10 mg OD	293	12 veckor	Medelhög–hög
Doxazosin				
Andersen et al, 2000 [9] Norge	Doxazosin GITS 4 el 8 mg Doxazosin std 1–8 mg OD	795	13 veckor	Medelhög

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.2.1 fortsättning

Författare, år, referens, land	Intervention	Antal patienter	Uppfölj- ningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Chapple et al, 1994 [10] England	Doxazosin 4 mg OD	135	12 veckor	Låg–medelhög
Fawzy et al, 1995 [11] USA	Doxazosin 2–8 mg	98	14 veckor	Låg–medelhög
Kirby et al, 2003 [12] England	Doxazosin 4 el 8 mg OD	545	52 veckor	Medelhög
McConnell et al, 2003 [13] USA	Doxazosin 4 el 8 mg OD	1 493	4,5 år	Låg–medelhög
Terazosin				
Brawer et al, 1993 [14] USA	Terazosin 1–10 mg	160	24 veckor	Låg–medelhög
Elhilali et al, 1996 [15] Kanada	Terazosin Titring	161	24 veckor	Medelhög
Lepor et al, 1992 [16] USA	Terazosin 5 el 10 mg	285	12 veckor	Medelhög
Lepor et al, 1996 [17] USA	Terazosin 10 mg	559	52 veckor	Medelhög–hög
Tamsulosin				
Abrams et al, 1995 [18] England	Tamsulosin 0,4 mg	296	12 veckor	Hög
Chapple et al, 1996 "Pooled analysis" [19] England	Tamsulosin 0,4 mg	575	12 veckor	Medelhög
Chapple et al, 2005 [20] England	Tamsulosin 0,4 el 0,8 mg	839	12 veckor	Hög
Lepor, 1998 [21] USA	Tamsulosin 0,4 el 0,8 mg	756	13 veckor	Medelhög
Lepor et al, 1998 [22] USA	Tamsulosin 0,4 el 0,8 mg	286	40 veckor	Låg–medelhög
Narayan et al, 1998 [23] USA	Tamsulosin 0,4 el 0,8 mg	731	13 veckor	Låg–medelhög
Nordling, 2005 [4] Danmark	Tamsulosin 0,4 mg	311	12 veckor	Hög

5.2.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

Behandling med alfablockerare ger en statistiskt säkerställd reduktion av LUTS vid BPH. Effekten är liten i jämförelse med placebo, den genomsnittliga skillnaden i IPSS är ungefär 2 poäng. Vidare förbättrar behandling med alfablockerare det maximala urinflödet med i medeltal drygt 1 ml/s jämfört med placebo. I Tabell 5.2.2 ges en sammanfattning av resultaten för hela gruppen alfablockerare. Därefter följer en beskrivning av resultaten uppdelat på varje inkluderad substans. I metaanalyserna är resultaten också subgrupperade efter substans.

Tabell 5.2.2 Sammanfattning av resultat där behandling med alfablockerare jämförts med placebo. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser. I tabellen har resultaten för samtliga inkluderade alfablockerare slagits ihop.

Effektmått	Antal patienter Alfablockad Placebo (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 3 månader	4 096	16,9 (12,3–19,9)
	1 927 (12)	16,8 (12,0–19,6)
IPSS (poäng) 24–48 månader	1 345	18,3 (17,0–19,2)
	1 293 (2)	18,2 (16,8–19,2)
Maxflöde (ml/s) 3 månader	3 247	9,8 (8,8–10,7)
	1 537 (11)	9,7 (9,0–10,4)
Maxflöde (ml/s) 24 månader	567	10,4
	519 (1)	10,6
Besvär 3 månader	2 890	3,5 (3,2–3,8)
	1 385 (7)	3,5 (3,2–3,7)
Besvär 24 månader	567	3,8
	519 (1)	3,8

Alfuzosin

Alfuzosin har i ett flertal randomiserade, placebokontrollerade studier visat sig ha statistiskt signifikant bättre effekt än placebo på BPH-relaterad LUTS mätt med IPSS [2–6,8,24]. Skillnaderna i effekt mellan olika dosnivåer i samma studie, t ex 10 och 15 mg, verkade snarast vara negligerbara. Skillnaden mellan alfuzosin och placebo i studierna över 12 veckor med totalt 5 310 patienter var i genomsnitt 1,95 IPSS-poäng. Placebosvaret var tydligt. Reduktionen var i allmänhet i intervallet 6–7 IPSS-poäng för alfuzosin och 4–5 för placebo. Standardavvikelsen var i alla studier vi valde att inkludera cirka fem, vilket innebär att den uppmätta skillnaden mot placebo måste bedömas som liten.

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
10,4 (7,1–14,3) 12,5 (9,0–16,6)	–1,91 (–2,19– –1,63) Fördel alfablockad	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
12,1 (10,4–12,0) 13,4 (11,9–13,0)	–1,42 (–1,94– –0,90) Fördel alfablockad	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
11,7 (10,3–12,9) 10,5 (9,5–11,7)	1,24 (1,00–1,48) Fördel alfablockad	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
12,9 12,0	0,70 (0,33–1,07) Fördel alfablockad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
2,5 (2,1–3,1) 2,9 (2,6–3,4)	–0,51 (–0,60– –0,41) Fördel alfablockad	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
2,5 2,9	–0,40 (–0,58– –0,22) Fördel alfablockad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision

Alfuzosin gav också en signifikant ökning av det maximala urinflödet jämfört med placebo, men skillnaden mellan grupperna var efter 12 veckors behandling liten, cirka 1,2 ml/s. Som ett exempel kan man ta den poolade (sammanslagna) analysen av tre studier med sammanlagt 955 patienter som behandlades med alfuzosin 10 mg eller placebo, där IPSS efter 12 veckors behandling förbättrades med 6,0 poäng i alfuzosin-gruppen och med 4,2 poäng i placebo-gruppen [6]. Motsvarande siffror för urinflödesförändringarna var en ökning av maxflödet med 2,3 respektive 1,1 ml/s.

I studier över längre tid, 0,5–2 år, var skillnaden i IPSS-poäng mellan alfuzosin och placebo i genomsnitt endast 1,2 poäng [3]. I långtidsstudien över två år fann Roehrborn och medarbetare en reduktion av IPSS med 5,9 poäng i alfuzosin-gruppen och 4,7 poäng i placebo-gruppen [7]. Författarna framhäver att det i alfuzosin-gruppen var färre som uppvisade symtomprogress under studietiden än i placebo-gruppen, 11,7 procent mot 16,8 procent, och att detta var en signifikant skillnad. Omvänt kan man som läsare förstås hävda att det var 88,3 respektive 83,2 procent som inte uppvisade någon progression mätt på det sätt som författarna definierat, en skillnad vilken kan upplevas som mindre betydelsefull. Inga skillnader sågs i antalet tillfällen med akut urinretention eller behov av kirurgisk behandling under perioden. De primära effektvariabler som avsågs att användas när studien påbörjades var just förekomst av akut urinretention och behov av kirurgi, men dessa byttes i analysfasen efter studien ut mot en annan, nämligen risk för symtomprogress. Bevisvärdet för denna studie bedöms bli av detta skäl som relativt lågt.

I arbetet som var inriktat på effekterna av alfuzosinbehandling på resturinmängden hämtades data från 11 poolade studier med 953 patienter [25]. Man fann att alfuzosin reducerade resturinmängden signifikant mer än placebo.

Effekterna på symtom och flöde är förhållandevis små och av samma storleksordning som beskrivits för olika alfablockerare i andra rapporter (se nedan). I en metaanalys från 2005 gällande enbart alfuzosin i elva studier (med en behandlingstid på fyra veckor eller mer) och som omfat-

tade 3 901 män fann McDonald och Wilt en skillnad på 1,8 IPSS-poäng mellan alfuzosin- respektive placebogrupperna [26].

I den globala besvärfrågan i IPSS sågs en minskning med 0,40 poäng mer än placebo efter 12 veckors medicineri med alfuzosin.

Doxazosin

Också med doxazosin fick man i randomiserade, kontrollerade studier en statistiskt signifikant bättre effekt än med placebo [9–13,27,28]. Med placebo var minskningen i IPSS i allmänhet cirka 6 poäng medan doxazosin svaret uppgick till cirka 8 poäng. Efter 12 veckor var minskningen i IPSS 2,2 poäng mer med doxazosin än med placebo (n=951, Andersen och medarbetare [9]; n=1 475, Kirby och medarbetare [29]) och efter ett års medicineri (n=545) gav doxazosin en reduktion av IPSS med 2,6 poäng mer än placebo [12]. Efter ett och fyra års behandling med doxazosin fann McConnell och medarbetare att symtomen minskade med 6 IPSS-poäng medan motsvarande minskning för placebo var 4 poäng, alltså en skillnad på 2 poäng vid lång tids medicineri [13]. Förändringarna i urinflöde var signifikant större med doxazosin än med placebo med en ökning av det maximala flödet som var 1,6 och 2,2 ml/s större än motsvarande ökning med placebo vid 12 veckor och ett år, respektive.

I den globala besvärfrågan i IPSS sågs en minskning efter 12 veckors medicineri med doxazosin med 0,45 poäng mer än placebo.

Terazosin

Med terazosin visade Lepor och medarbetare att minskningen i IPSS efter 12 veckor var 4,9 i terazosin gruppen och 3 i placebogruppern, en skillnad med 1,9 poäng [16]. Vid längre tids studier, 0,5–1 år uppmättes motsvarande skillnad till 1,6 [15] och 3,6 [17] respektive 3,9 poäng [27]. Efter 12 veckor sågs en flödesförbättring som var 1,3 ml/s större med terazosin än med placebo (n=337) [16]. I absoluta tal var förändringarna 1 och 2,3 ml/s, respektive. I studien (n=161) över 24 veckor var ökningen av det maximala urinflödet 2,3 ml/s bättre med terazosin än med placebo [15].

Tabell 5.2.3 Sammanfattning av förekomst av biverkningar eller andra oönskade händelser där behandling med alfablockerare jämförts med placebo. I tabellen har resultaten för samtliga aflablockerande substanser slagits ihop.

Effektmått	Antal patienter Alfablockad Placebo (antal studier)	Förekomst i antal fall
Biverkningar		
Erektile dysfunktion	3 082 2 749 (8)	95 72
Yrsel	6 708 4 534 (19)	572 210
Hypotension	3 992 3 222 (12)	101 35
Synkope	2 490 2 056 (10)	14 4
Huvudvärk	4 588 3 007 (15)	341 169
Asteni	5 421 3 916 (16)	269 114
Sjukdomsrelaterade oönskade händelser		
Urinstämning	2 020 2 016 (4)	26 50
Kirurgisk behandling av BPH	2 089 2 054 (4)	67 96

Absolut riskskillnad	Absolut risk per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentar
0,5%-enh	31 26	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
3,9%-enh	85 46	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
1,5%-enh	26 11	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
0,4%-enh	6 2	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
1,8%-enh	74 56	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
2,1%-enh	50 29	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
–1,2%-enh	13 25	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
–1,5%-enh	32 47	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet

Tamsulosin

Vid studier över 12 veckor såg man vid medicinering med tamsulosin en reduktion med 1,9 IPSS-poäng utöver minskningen med placebo. Flödesökningen i tamsulosingruppen var 1,1 ml/s mer än med placebo [4,18,19].

I den globala besvärfrågan i IPSS sågs en minskning efter 12 veckors medicinering med tamsulosin med 0,60 poäng mer än placebo.

Biverkningar

Definitionerna av biverkningar och komplikationer till behandling med alfablockerare ser ofta ut att skilja sig mellan ingående studier. En viktig orsak till detta är säkert att metoderna för att registrera biverkningar inte är standardiserade. Detta bidrar till att jämförelser mellan studier försvåras och påverkar graden av säkerhet med vilken slutsatser kan dras. Det samlade intrycket är att frekvensen av oönskade effekter orsakade av alfablockerare i flertalet studier är signifikant högre än med placebo. De tydligaste skillnaderna i biverkningsfrekvens vid den här genomgången gällde frekvensen av yrsel, hypotension, huvudvärk och asteni, vilka alla förekom oftare vid behandling med alfablockerare än vid placebo. I en liknande amerikansk genomgång var samma typ av biverkningar vid behandling med alfablockerare vanligare än vid placebo, men vid en metaanalys fann man ändå inte någon statistiskt säkerställd skillnad [30].

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kvarliggande kateter, KAD

Av de granskade studierna som utvärderat effekten av alfablockerare på avveckling av ineliggande kateter efter ett tillfälle med akut urinretention hos en patient med BPH har bara en studie tillräcklig kvalitet [1]. Studien visade en signifikant skillnad till fördel för behandling, 62 procent jämfört med 48 procent kateterfria patienter ($p=0,012$). Övriga studier har brister i upplägg, genomförande eller tolkning av data, och måste betecknas som inkonklusiva.

Tabell 5.2.4 Inkluderad studie avseende om behandling med alfablockerare kan underlätta avvecklingen av ineliggande uretrakateter.

Författare År Referens Land	Studie- kvalitet	Storlek Tid	Intervention Kontroll	Förändring Intervention	Förändring kontroll
McNeill et al 2004 [1] Stor- britannien	Medelhög	360 patienter 72 timmar	Alfuzosin 10 mg OD eller placebo	146/236 (62%) framgångsrik TWOC	58/121 (48%) framgångsrik TWOC

TWOC = trial without catheter

5.2.8 Diskussion

Effekterna av alfablockerare på patienter med BPH och LUTS mätt med IPSS och urinflöde är ganska små, om än statistiskt signifikanta. Några egentliga skillnader mellan de olika preparaten verkar inte finnas. Man behöver vara lite försiktig med att dra alltför långtgående slutsatser om de olika alfablockerarnas effekter och komma ihåg att olika doser av de enskilda preparaten ofta har använts i studierna. Till detta ska också läggas den osäkerhetsfaktor det innebär att de olika alfablockerarna inte med automatik kan betraktas som ekvipotenta. Placeboeffekterna är relativt uttalade i den här patientgruppen och det bidrar till att nyttan med alfablockerare vid BPH och LUTS blir något svårvärderad. Barry och medarbetare drog i ett arbete 1995 slutsatsen att det behövs en förändring med åtminstone 3 poäng i IPSS för att en patient ska ha möjlighet att själv notera en skillnad [31]. Påfallande ofta är skillnaderna i behandlingseffekt mellan olika studier små eller mycket små. I de fall skillnader ser ut att föreligga bör man komma ihåg att dessa kan bero på inbyggda olikheter mellan de patientgrupper som rekryterats till de olika studierna, men naturligtvis också betingas av slumpen. Man kan, trots de relativt små effekterna i gruppen som helhet, anta att vissa patienter upplever en uttalad symtomreduktion på alfablokad, men det finns idag inget sätt att förutse vem som kommer att svara gynnsamt på behandlingen. Inte heller prostatastorlek vid insättande av behandling verkar ha någon betydelse för utfallet.

Gällande om behandling med alfablockerare kan underlätta avvecklingen av inneliggande uretrakateter är mer forskning angelägen då endast en studie av tillräcklig kvalitet har bedömts som inkluderbar i denna utvärdering.

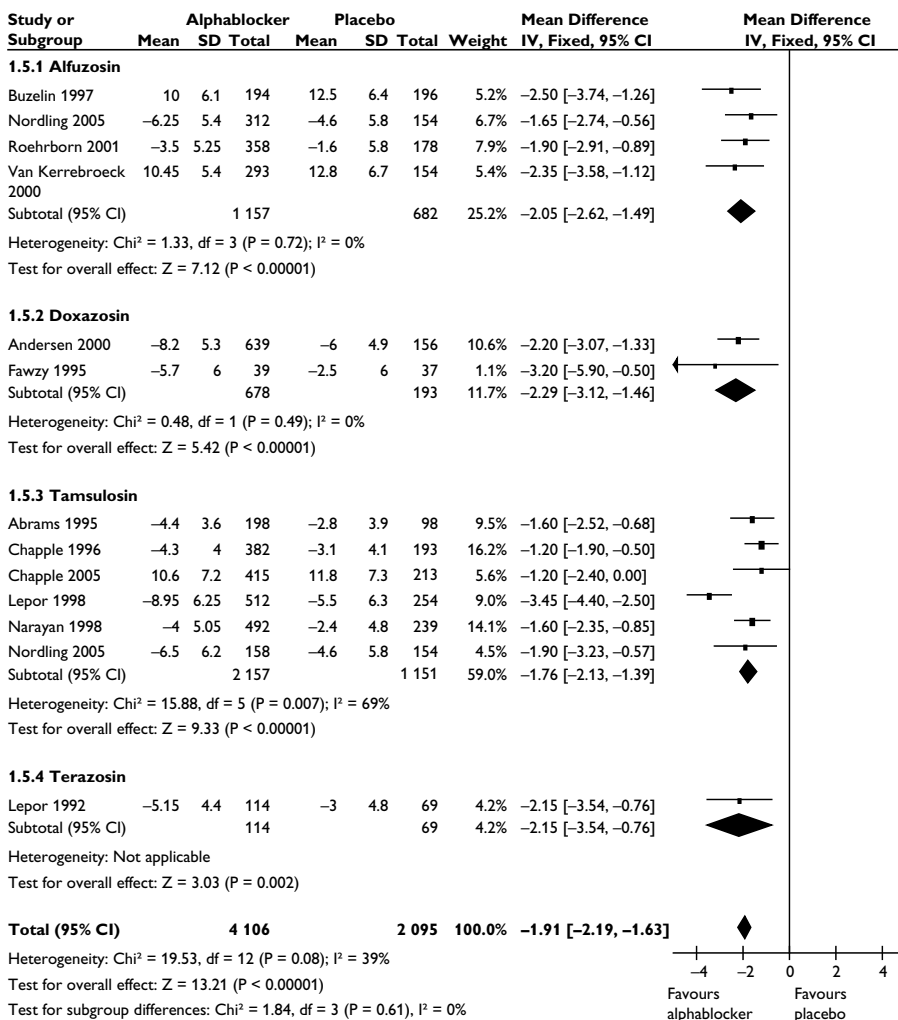
Sammanfattningsvis har 23 studier avseende alfablockerares effekter vid symtomgivande BPH granskats mer i detalj. Effekten av alla undersökta preparat på symtomen mätt med IPSS är relativt god med en genomsnittlig symtomreduktion på cirka 37 procent. I jämförelse med placebo är effekten dock ganska liten, i genomsnitt ungefär 2 poängs skillnad i IPSS, vilket är mindre än vad en patient antas kunna registrera som en säkerställd skillnad. Effekterna på urinflödet är små både med alfablockerare och placebo och troligen inte i någon av grupperna av något särskilt kliniskt värde. Det är sannolikt lämpligt att man i den vardagliga kliniska verksamheten sätter in en alfablockerare på de patienter som kan antas passa för sådan behandling och sedan följer upp patienten efter förslagsvis 6–12 veckors medicinering. Hos de patienter som då inte klart har svarat på behandlingen bör medlet aktivt sättas ut. Användningen av alfablockerare ska förstås också vägas mot förekomsten av biverkningar.

Studier som tillkommit efter november 2008

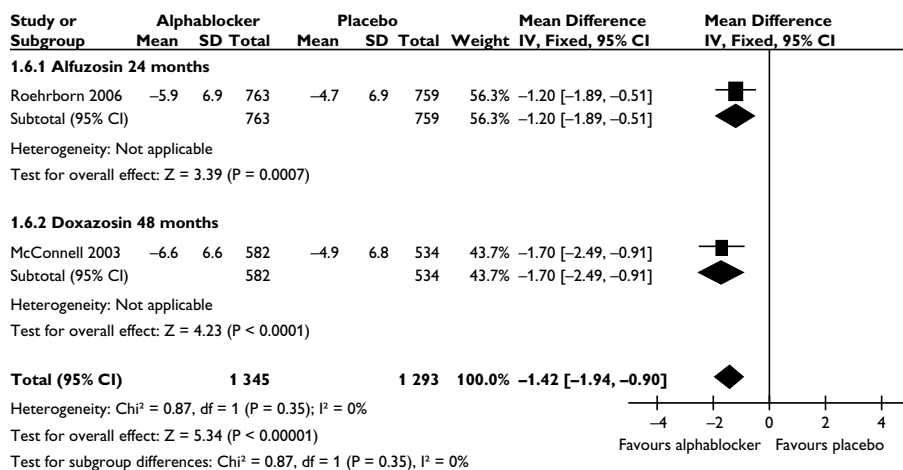
En randomiserad kontrollerad studie har tillkommit sedan det ursprungliga manuskriptet skrevs. Slutsatserna i detta kapitel har inte påverkats av den nytillkomna studien [32].

Metaanalyser, alfablockerare jämfört med placebo

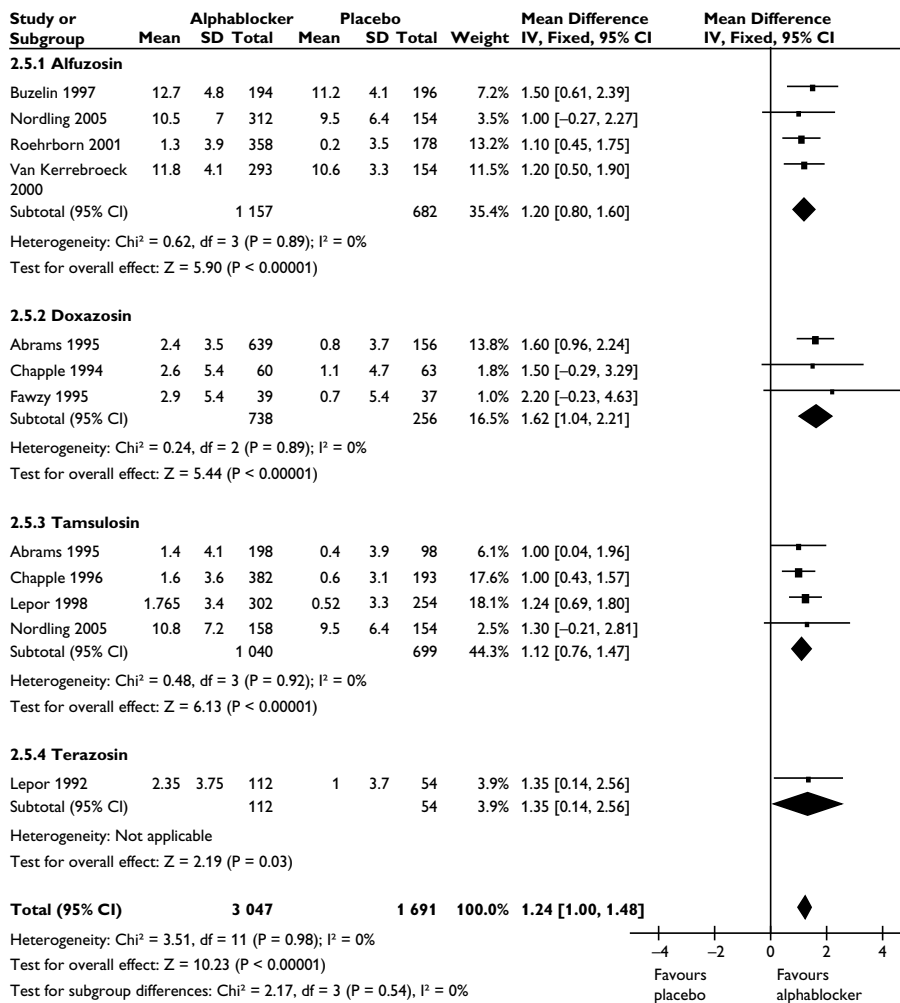
a) IPSS 3 månader



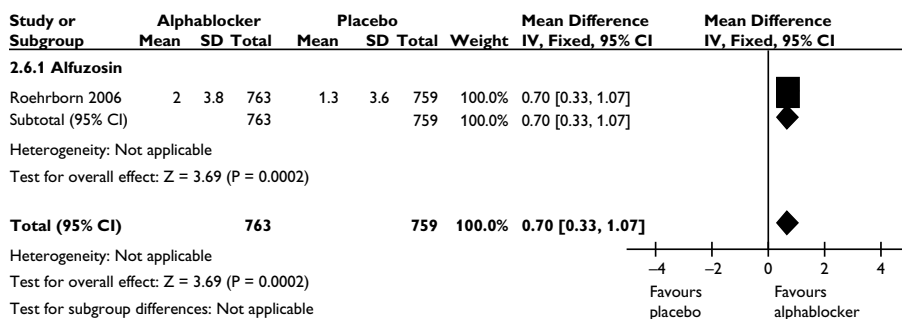
b) IPSS 24–48 månader



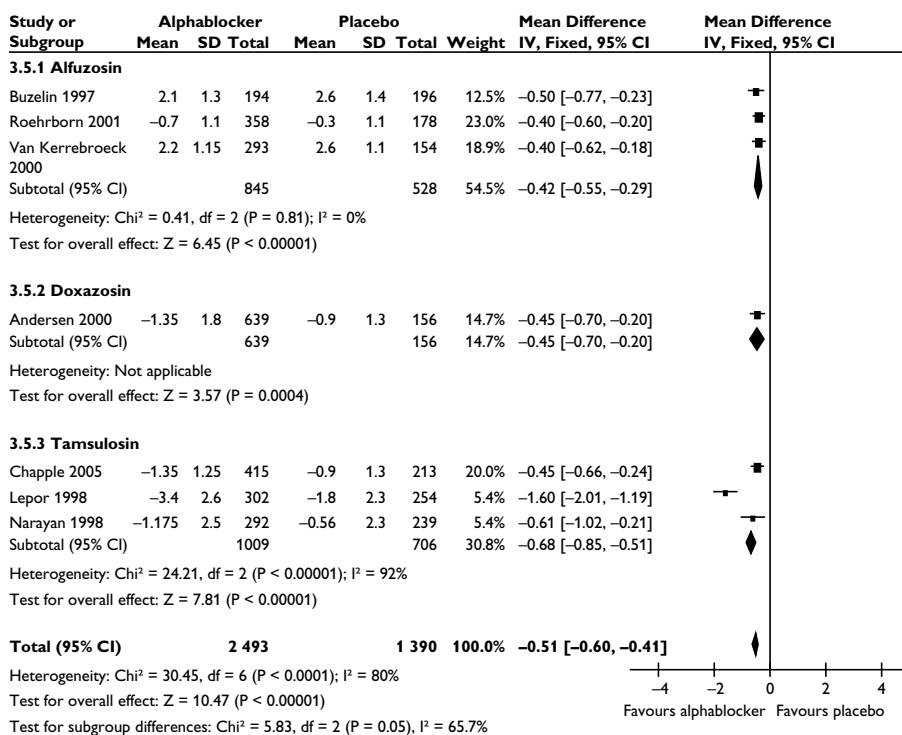
c) Q_{max} 3 månader



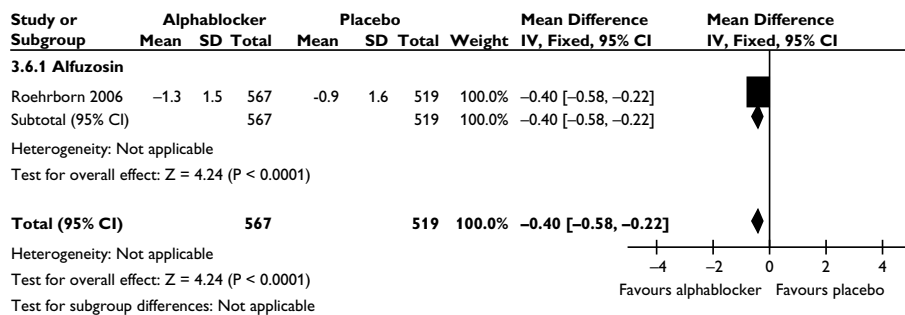
d) Q_{max} 24 månader



e) Besvär 3 månader



f) Besvär 24 månader



Referenser

1. McNeill SA, Hargreave TB. Alfuzosin once daily facilitates return to voiding in patients in acute urinary retention. *J Urol* 2004;171:2316-20.
2. Buzelin JM, Roth S, Geffriaud-Ricouard C, Delauche-Cavallier MC, Coulange C, Delmas V, et al. Efficacy and safety of sustained-release alfuzosin 5 mg in patients with benign prostatic hyperplasia. *European Urology* 1997;31:190-198.
3. Jardin A, Bensadoun H, Delauche-Cavallier MC, Attali P. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy. The BPH-ALF Group. *Lancet* 1991;337:1457-61.
4. Nordling J. Efficacy and safety of two doses (10 and 15 mg) of alfuzosin or tamsulosin (0.4 mg) once daily for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2005;95:1006-12.
5. Roehrborn CG. Efficacy and safety of once-daily alfuzosin in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo-controlled trial. *Urology* 2001;58:953-9.
6. Roehrborn CG, Van Kerrebroeck P, Nordling J. Safety and efficacy of alfuzosin 10 mg once-daily in the treatment of lower urinary tract symptoms and clinical benign prostatic hyperplasia: a pooled analysis of three double-blind, placebo-controlled studies. *BJU Int* 2003;92:257-61.
7. Roehrborn CG. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study. *BJU Int* 2006;97:734-41.
8. van Kerrebroeck P, Jardin A, Laval KU, van Cangh P. Efficacy and safety of a new prolonged release formulation of alfuzosin 10 mg once daily versus alfuzosin 2.5 mg thrice daily and placebo in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. ALFORTI Study Group. *Eur Urol* 2000;37:306-13.
9. Andersen M, Dahlstrand C, Høye K. Double-blind trial of the efficacy and tolerability of doxazosin in the gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard, and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000;38:400-9.
10. Chapple CR, Carter P, Christmas TJ, Kirby RS, Bryan J, Milroy EJ, et al. A three month double-blind study of doxazosin as treatment for benign prostatic bladder outlet obstruction. *British Journal of Urology* 1994;74:50-6.
11. Fawzy A, Braun K, Lewis GP, Gaffney M, Ice K, Dias N. Doxazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in normotensive patients: a multicenter study. *J Urol* 1995;154:105-9.
12. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61:119-26.
13. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM,

Kusek JW, 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.

14. Brawer MK, Adams G, Epstein H. Terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. Terazosin Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *Arch Fam Med* 1993;2:929-35.

15. Elhilali MM, Ramsey EW, Barkin J, Casey RW, Boake RC, Beland G, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:335-42.

16. Lepor H, Auerbach S, Puras-Baez A, Narayan P, Soloway M, Lowe F, et al. A randomized, placebo-controlled multicenter study of the efficacy and safety of terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992;148:1467-74.

17. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.

18. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. *Br J Urol* 1995;76:325-36.

19. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tam-

sulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. *Eur Urol* 1996;29:155-67.

20. Chapple CR, Lorenz J, Mortensen R, Pauthner H, Reis MO, Schulman CC, et al. Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): Efficacy and tolerability in a phase 2b dose-response study. *European Urology, Supplements* 2005;4:25-32.

21. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998;51:892-900.

22. Lepor H. Long-term evaluation of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia: placebo-controlled, double-blind extension of phase III trial. Tamsulosin Investigator Group. *Urology* 1998;51:901-6.

23. Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. *J Urol* 1998;160:1701-6.

24. Hansen BJ, Nordling J, Mensink HJA, Walter S, Meyhoff HH, Leenarts JAF, et al. Alfuzosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia: Effects on symptom scores, urinary flow rates and residual volume. A multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology, Supplement* 1994;169-175.

25. McNeill SA, Hargreave TB, Geffriaud-Ricouard C, Santoni J, Roehrborn CG. Postvoid residual urine in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: pooled analysis of eleven controlled studies with alfuzosin. *Urology* 2001;57:459-65.
26. MacDonald R, Wilt TJ. Alfuzosin for treatment of lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a systematic review of efficacy and adverse effects. *Urology* 2005;66:780-8.
27. Roehrborn CG, Oesterling JE, Auerbach S, Kaplan SA, Lloyd LK, Milam DE, et al. The Hytrin Community Assessment Trial study: a one-year study of terazosin versus placebo in the treatment of men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. HYCAT Investigator Group. *Urology* 1996;47:159-68.
28. Mobley DF, Kaplan S, Ice K, Gaffney M, Dias N. Effect of doxazosin on the symptoms of benign prostatic hyperplasia: results from three double-blind placebo-controlled studies. *International Journal of Clinical Practice* 1997;51:282-8.
29. Kirby RS, Andersen M, Gratzke P, Dahlstrand C, Hoyer K. A combined analysis of double-blind trials of the efficacy and tolerability of doxazosin-gastrointestinal therapeutic system, doxazosin standard and placebo in patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2001;87:192-200.
30. Roehrborn C. AUA Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. American Urological Association Education and Research Inc (2003). Updated 2006. <http://auanet.org/guidelines/bph.cfm> (10/28/04). 2006.
31. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995;154:1770-4.
32. Tjong HY, Tibung MJ, Macalalag M, Li MK, Consigliere D. Alfuzosin 10 mg once daily increases the chances of successful trial without catheter after acute urinary retention secondary to benign prostate hyperplasia. *Urol Int.* 2009;83:44-8.

5.3 5-alfareduktashämmare (5-ARI)

5.3.1 Evidensgraderade resultat

5-alfareduktashämmare (5-ARI) är mindre effektivt vid små prostata-körtlar (under 35 ml). Vidare sänker läkemedlen nivån av prostataspe-cifikt antigen (PSA) med omkring 50 procent, vilket måste beaktas vid opportunistisk screening för prostatacancer.

- Behandling med 5-ARI minskar symtomen lite mer än placebo. Den genomsnittliga skillnaden i IPSS är 1–2 poäng för såväl finasterid (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕) som dutasterid (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Behandling med 5-ARI förbättrar det maximala urinflödet lite mer än placebo. I medeltal är effektskillnaden cirka 1–2 ml/s vid behand-ling med finasterid (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕) eller duta-sterid (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Patientens besvärsggrad förbättras något vid behandling med finasterid (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕) eller dutasterid (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○) jämfört med placebo.
- Biverkningarna av 5-ARI är relativt få, men fler än med placebo. De vanligaste biverkningarna är erektil dysfunktion, minskad libido och ejakulationsproblem (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Behandling med 5-ARI minskar risken för hematuri orsakad av BPH (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

5.3.2 Inledning

År 1968 beskrev Bruchovsky och Wilson att det aktiva androgenet i prostatakörteln inte var testosteron (T), utan 5-alfadihydrotestosteron (DHT), som bildas genom att testosteron bryts ned med hjälp av enzy-met 5-alfareduktas [1].

Under ett studiebesök i Dominikanska republiken träffade Julianne Imperato-McGinley en grupp barn där vissa kallades ”man vid puber-teten” [2,3]. Dessa individer såg ut som flickor och uppfostrades som flickor, men visade sig utveckla sekundära könskaraktistika vid puber-teten och blev först då, så att säga, män. Man fann att dessa individer

saknade 5-alfareduktas, vilket fick till följd att de vid puberteten behöll en till synes juvenil, outvecklad prostata. Fyndet gjorde att en ny hypotes att bromsa prostatans tillväxt föddes: om man kunde hämma enzymet 5-alfareduktas så skulle man förmodligen också kunna hämma godartad prostatahyperplasi. Hur det sedan skulle fungera på en redan utvecklad prostatahyperplasi återstod dock att se [4]. I denna litteraturgenomgång har två tillgängliga 5-ARI-läkemedel inkluderats, finasterid och dutasterid.

Med preparatet finasterid lyckades man sänka DHT-nivån i serum med 70 procent. Preparatet var skäligen atoxiskt och 1989 påbörjades en stor randomiserad placebokontrollerad dubbelblind multicenterstudie. För den första delen av studien, som utfördes i Skandinavien, bröts koderna efter ett halvår, hösten 1990. Studiens resultat tydde på en mycket måttlig förbättring av urinflödet och en från placebo icke märkbar skillnad i symtomatisk lindring [5]. Det enda man kunde notera var att preparatet föreföll att fungera lite bättre på stora prostatakörtlar. När hela studien var slutförd och presenterades våren 1991 kunde man påvisa en liten, men statistisk signifikant, förbättring av urinflödet på cirka 1,5 ml/s jämfört med placebo. Symtomförbättringen skilde sig också signifikant efter ett halvår, vilket framför allt förklarades av att det uppträdde en försämring i placebogruppen över tid medan ytterligare förbättring sågs i gruppen som fått aktiv behandling [6].

I prostata katalyseras DHT-syntesen intracellulärt av två isoenzymer, typ I och typ II [7]. 5-alfareduktas typ I finns i lägre kvantiteter i BPH-vävnad och normal prostatavävnad än typ II. Medan finasterid endast hämmar typ II-enzymet och leder till en sänkning av DHT i serum med cirka 70 procent [8], hämmar det nyare preparatet dutasterid både typ I- och typ II-isoenzymerna, vilket leder till en sänkning av DHT med mer än 90 procent [9].

Ett ytterligare användningsområde för 5-ARI är att minska BPH-inducerad blödning i urinvägarna (spontan hematuri associerad med BPH) respektive minska blödning vid TURP. Blödning under operation är en betydande säkerhetsparameter. Även en liten skillnad i blödningsmängd kan vara kliniskt relevant då varje blödning försämrar operatörens sikt.

5.3.3 Frågeställningar

- Kan 5-ARI reducera symtomen eller förbättra funktionen i nedre urinvägarna hos patienter med LUTS vid obstruerande BPH, dvs kan en statistiskt och kliniskt säkerställd minskning av antalet poäng i IPSS åstadkommas och kan blåstömningen förbättras i termer av ett ökat maximalt urinflöde ($Q_{\max}$)? Hur påverkas patientens besvär av behandlingen?
- Vilka är effekterna av långtidsmedicinering med 5-ARI?
- Vilka biverkningar ska man räkna med?
- Hur ska man definiera patientgrupper som särskilt lämpar sig för behandling med 5-alfareduktashämmare?
- Hur effektiv är behandling med 5-ARI för att minska BPH-associerad hematuri respektive blödning vid TURP?

5.3.4 Inklusionskriterier

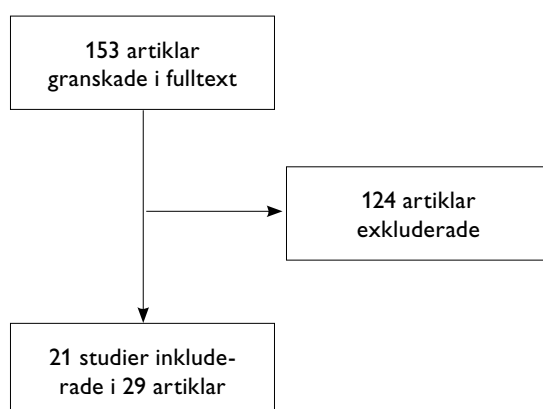
Randomiserade kontrollerade studier från 1975 till november 2008 där 5-ARI jämförts med placebo (obehandlad kontrollgrupp accepteras vid studier av BPH-associerad hematuri och blödning vid TURP) söktes i databaserna PubMed, Embase och CENTRAL. Fullängdsartikel på skandinaviska eller engelska språk har krävts. Patientgruppen ska omfatta män över 45 år med BPH företrädesvis definierad med IPSS-poäng 8 eller mer, maxflöde 15 ml/s eller lägre och förstorad prostata definierad kliniskt eller med transrektalt ultraljud (TRUL). Studierna ska ha minst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 100 patienter. Bortfallet ska vara mindre än 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximal urinflödes-hastighet ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska redovisas.

För bedömning av effekten på BPH-associerad hematuri ska inciden-sen av hematuriepisoder som graderats enligt Puchner och Miller ha använts* [10].

* *Enkel episod*: en ensam blödningsepisod som går i regress inom 24 timmar utan ingrepp och inträffar upp till två gånger. *Måttlig episod*: mer än två enkla episoder eller en episod som varar mer än 24 timmar men som inte kräver sjukhusvård. *Allvarlig episod*: en eller flera blödningsepisoder som resulterar i koagulationsretention eller allvarliga blödningar med påverkat allmäntillstånd som kräver sjukhusvård.

5.3.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Totalt 21 randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i utvärderingen. Av inkluderade studier avsåg 19 finasterid och två dutasterid. Av finasteridstudierna avsåg tre utvärdera effekt av behandling på spontan hematuri och fyra gällde blödning vid TURP. Av dutasteridstudierna avsåg en utvärdera effekt av behandling på blödning vid TURP. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade farmakologiska metoder, se Avsnitt 5.1.



Figur 5.3.1 Flödesschema över urvalet av studier som utvärderat 5-ARI och som granskats i fulltext. Av granskade artiklar avsåg 126 finasterid och 27 dutasterid. Av inkluderade studier avsåg 19 finasterid och 2 dutasterid.

5.3.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

I samtliga studier är inklusions- och exklusionskriterierna beskrivna. De 12 inkluderade studierna som utvärderat den symtomlindrande effekten av finasterid omfattade totalt nära 16 000 patienter. Genomsnittsåldern per grupp vid inklusion varierade inom intervallet 62,5–68 år. Prostata-volymer i studierna, som exkluderade kateterbärare, var i genomsnitt per grupp i intervallet 35,2–61,0 ml. Patienterna hade generellt måttliga symtom inför behandling (IPSS per grupp var i genomsnitt 16–18,7

poäng, övriga symtomskalor var lägre). $Q_{\max}$ var i genomsnitt 7,6–11,2 ml/s. Gällande symtomlindrande effekt av dutasterid var det endast en studie omfattande drygt 4 300 patienter som uppfyllde inklusionskriterierna [11–13].

Totalt 144 patienter inkluderades i de tre studier som behandlade BPH-associerad hematuri [14–16] och 409 patienter i de fem studier som behandlade blödning vid TURP [17–21]. Behandlingstiden i dessa studier varierade från två veckor till 12 veckor före operation.

Studiekvalitet

Endast fem studier beskriver randomiseringsförfarandet adekvat [22–26]. Randomiseringen ledde dock i samtliga studier till en jämn fördelning mellan grupperna avseende betydelsefulla kliniska parametrar. Ingen studie rapporterade bortfall före randomisering. Samtliga studier förutom en [27] rapporterade bortfall, orsakerna därtill var dock bristfälligt beskrivna i två studier [5,25]. Bortfallen varierade mellan 12,3 och 30,7 procent i studierna som löpte över 12 månader, mellan 18,5 och 33,2 procent i studierna som löpte över 24 månader och mellan 20 och 42 procent i studierna som löpte över 48 månader.

I majoriteten av studierna användes dubbelblind teknik. I två studier [27,28] var det oklart huruvida resultaten analyserats enligt ”intention-to-treat”, övriga studier använde denna analysmodell. I fyra studier [23,27–29] gjordes en ”power”-beräkning före studiens början, ytterligare en studie [25] gjorde en ”post hoc”-beräkning. I övriga studier beräknades inte statistisk styrka. Samtliga studier är sponsrade av det företag som gjort prövningsläkemedlet. Alla studier har bedömts ha medelhög studiekvalitet.

Effektmått

Samtliga effektstudier rapporterade sjukdomens svårighetsgrad i form av en symtomskala (IPSS eller Boyarsky), huvuddelen rapporterade även maximalt urinflöde. Besvär rapporterades endast i ett fåtal studier, oftast som Bother Impact Index, BII. Biverkningar rapporterades i samtliga studier förutom en [5]. Följande symtomskalor användes: IPSS (0–35 poäng), quasi-IPSS (0–34 poäng), modifierad Boyarsky 1 (MB1, 0–36

poäng) och modifierad Boyarsky 2 (MB2, 0–54 poäng). Högsta poäng betyder värsta möjliga utfall för samtliga symtomskalor. För att kunna jämföra poängtal vid en metaanalys har alla omräknats till IPSS. För detta har korregeringsfaktorer använts. Värdet på dessa faktorer är angivet i metaanalyserna.

Som primärt effektmått för att bedöma effekten på BPH-associerad hematuri användes incidensen av hematuriepisoder som graderades enligt Puchner och Miller [10].

I samtliga studier som behandlade blödning vid TURP har man bedömt effekten genom att mäta koncentrationen av hemoglobin i sköljningsvätskan som samlas upp vid TURP.

Tabell 5.3.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med 5-ARI jämförts med placebo. Endast studier som utvärderat effekt på symtomlindring, urinflöde eller besvär redovisas i tabellen. Detaljerade tabeller se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land	Intervention	Antal patienter	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Finasterid				
Beisland et al, 1992, [5] Norge	Finasterid 5 mg	182	24 veckor	Medelhög
Gormley et al, 1992, [30] USA	Finasterid 5 mg	597	12 månader	Medelhög
The Finasteride Study Group, 1993, [27] USA	Finasterid 5 mg	501	12 månader	Medelhög
Byrnes et al, 1995, [28] USA	Finasterid 5 mg	2 417	12 månader	Medelhög
Andersen et al, 1995, [31] Danmark	Finasterid 5 mg	707	24 månader	Medelhög
Lepor et al, 1996, [22] USA	Finasterid 5 mg	615	12 månader	Medelhög
Nickel et al, 1996, [26] Kanada	Finasterid 5 mg	613	24 månader	Medelhög
Tenover et al, 1997, [32] USA	Finasterid 5 mg	2 112	12 månader	Medelhög
McConnell et al, 1998, [24] USA	Finasterid 5 mg	3 040	48 månader	Medelhög
Marberger, 1998, [23] Österrike	Finasterid 5 mg	2 902	24 månader	Medelhög
Kirby et al, 2003, [29] England	Finasterid 5 mg	492	12 månader	Medelhög
McConnell et al, 2003, [25] USA	Finasterid 5 mg	1 505	48 månader	Medelhög
Dutasterid				
Roehrborn et al, 2002, [11] USA	Dutasterid 0,5 mg	4 325	24 månader	Medelhög

Tabell 5.3.2 Sammanfattning av resultat där behandling med finasterid jämförts med placebo. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser, sidan 363.

Effektmått	Antal patienter Finasterid Placebo (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) efter 12 månader	8 139 5 857 (10)	14,2 (8,6–19,0) 13,2 (7,6–18,4)
IPSS (poäng) efter 24 månader	3 083 3 001 (4)	11,8 (9,4–15) 11,7 (9,3–15)
IPSS (poäng) efter 48 månader	1 530 1 387 (2)	15,9 (15–17,6) 15,6 (15–16,8)
Maxflöde (ml/s) efter 12 månader	4 687 4 647 (8)	10,9 (8,0–11,2) 10,8 (7,6–11,0)
Maxflöde (ml/s) efter 24 månader	2 611 2 519 (4)	11 (10,2–11,2) 10,9 (10,5–11,0)
Maxflöde (ml/s) efter 48 månader	1 524 1 516 (1)	11 11
Besvärsggrad, BII (poäng) efter 12 månader	3 410 1 119 (2)	5,0 (4,8–5,1) 4,9 (4,7–5,0)

Tabell 5.3.3 Sammanfattning av resultat där behandling med dutasterid jämförts med placebo.

Effektmått	Antal patienter Dutasterid Placebo (antal studier)	Medelvärde före behandling
IPSS (poäng) efter 24 månader	2 167 2 158 (1)	17,0 17,1
Maxflöde (ml/s) efter 24 månader	2 167 2 158 (1)	10,1 10,4
Besvärsggrad, BII (poäng) efter 24 månader	2 167 2 158 (1)	4,1 4,0

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
11,1 (7,3–14,8) 11,0 (7,0–15,8)	–0,89 (–1,06– –0,72) Fördel finasterid	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
9,4 (7,3–12,1) 10,8 (8,3–13,7)	–1,34 (–1,62– –1,06) Fördel finasterid	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
11,9 (11,8–12,0) 13,3 (11,9–13,9)	–1,55 (–1,86– –1,23) Fördel finasterid	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
12,1 (9,6–12,4) 11,1 (8,7–12,1)	1,08 (0,87–1,29) Fördel finasterid	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
12,5 (11,7–12,7) 11,4 (10,2–11,6)	1,29 (0,98–1,60) Fördel finasterid	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
12,9 11,2	1,70 (1,35–2,05) Fördel finasterid	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
3,8 (3,7–3,9) 4,1 (4,0–4,1)	–0,36 (–0,59– –0,12) Fördel finasterid	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision

Medelvärde efter behandling	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
12,2 14,7	–2,20 (–2,60– –1,80) Fördel dutasterid	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
12,5 11,2	1,60 (1,30–1,90) Fördel dutasterid	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
3,1 3,7	–0,70 (–1,19– –0,21) Fördel dutasterid	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision

5.3.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

Behandling med finasterid ger en statistiskt säkerställd reduktion av LUTS vid BPH. Såväl IPSS som det maximala urinflödet förbättras signifikant mer efter behandling med finasterid än efter behandling med placebo. Studierna visar att effekten ses redan efter tre månader, men jämfört med placebo blir den tydligare efter cirka 12 månader. Den är då statistiskt signifikant, men kliniskt blygsam. Den genomsnittliga effektskillnaden i jämförelse med placebo är i storleksordningen 1–1,5 poäng på IPSS-skalan respektive 1–2 ml/s avseende maximalt urinflöde till fördel för finasteridbehandling.

I den enda inkluderade dutasteridstudien förbättrades symtomen (IPSS) vid uppföljning efter två år från ett genomsnitt på 17 poäng till 12,2 och ungefär 2,5 poäng lägre än placebo [11–13]. Maxflödet ökade från 10,1 till 12,5 ml/s, vilket jämfört med placebo innebar en effektskillnad på 1,5 ml/s.

Jämförelse dutasterid och finasterid

Endast en, icke publicerad, studie finns där dutasterid jämförts med finasterid. Data finns tillgängliga från GlaxoSmithKline på webben och redovisas kortfattat i Tabell 5.3.4 (GSK 2004 "ARI 40001 – Year 1." <http://www.gskclinicalstudyregister.com/files/pdf/888.pdf>). Denna opublicerade jämförelse tyder på att effekten av behandling med dutasterid var likvärdig den av behandling med finasterid. Även förekomsten av biverkningar (data visas inte) föreföll vara lika mellan preparaten.

Tabell 5.3.4 Jämförelse mellan dutasterid och finasterid.

	Dutasterid (0,5 mg)	Finasterid (5 mg)
Antal utvärderade (n)	719	735
Ålder (medel)	66,8 år	66,9 år
<i>Prostatavolym (cc)</i>		
Baseline	54,2	52,4
Efter 3 månader	−18,3	−18,5
Efter 12 månader	−26,3	−26,7
<i>Symtom AUA SI</i>		
Baseline	16,7	16,5
Efter 3 månader	−3,6	−3,8
Efter 6 månader	−4,9	−4,9
Efter 12 månader	−5,8	−5,5
<i>Flöde (Q_{max})</i>		
Baseline	10,1	10,0
Efter 3 månader	+1,6	+1,5
Efter 6 månader	+2,0	+1,6
Efter 12 månader	+2,0	+1,7

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna vid behandling med 5-ARI var erektil dysfunktion, minskad libido och ejakulationsstörningar. Incidensen av biverkningarna var dock endast några procentenheter över placeboincidensen. Akut urinretention (AUR) och kirurgi var något mindre vanligt hos dem som behandlades med 5-ARI jämfört med placebogruppen [25].

Tabell 5.3.5 Sammanfattning av förekomst av biverkningar eller andra oönskade händelser där behandling med finasterid jämförts med placebo.

Effektmått	Antal patienter Finasterid Placebo (antal studier)	Förekomst i antal fall
Biverkningar		
Erekttil dysfunktion	9 001 6 682 (12)	633 289
Reducerad libido	8 402 6 073 (10)	326 146
Ejakulationsstörningar	8 308 5 985 (9)	201 43
Sjukdomsrelaterade oönskade händelser		
Urinstämma	8 084 5 774 (9)	88 188
Kirurgisk behandling av BPH	8 691 6 379 (10)	183 297

Absolut riskskillnad	Absolut risk per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentar
2,7%-enh	70 43	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
1,5%-enh	39 24	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
1,7%-enh	24 7	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
–2,2%-enh	11 33	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
–2,6%-enh	21 47	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet

Tabell 5.3.6 Sammanfattning av förekomst av biverkningar eller andra önskade händelser där behandling med dutasterid jämförts med placebo.

Effektmått	Antal patienter Finasterid Placebo (antal studier)	Förekomst i antal fall
Biverkningar		
Ejakulationsstörningar	2 167	48
	2 158	17
	(1)	
Reducerad libido	2 167	91
	2 158	45
	(1)	
Erektill dysfunktion	2 167	158
	2 158	86
	(1)	
Sjukdomsrelaterade oönskade händelser		
Urinstämna	2 167	39
	2 158	90
	(1)	
Kirurgisk behandling av BPH	2 167	48
	2 158	88
	(1)	

Hematuri

Resultaten tyder på en gynnsam effekt av finasteridbehandling avseende hematuri vid BPH. Graderingsmetoden som definierats av Puchner och Miller baseras på makroskopisk hematuri som upptäcks av patienter som sedan söker vård [10]. Mikroskopisk hematuri har inte den kliniska relevans som denna litteraturstudie vill bedöma.

Tabell 5.3.7 Sammanfattning av effekt av behandling med finasterid på spontan hematuri associerad med BPH i jämförelse med placebo.

Effektmått	Antal patienter Finasterid Placebo (antal studier)	Förekomst i antal fall
Effekt på spontan hematuri associerad med BPH	92	14
	71	48
	(3)	

Absolut riskskillnad	Absolut risk per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentar
1,4%-enh	22 8	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
2,2%-enh	42 20	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
3,3%-enh	73 40	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
–2,4%-enh	18 42	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
–1,9%-enh	22 41	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision

Blödning vid TURP

De studier som studerat blödning vid TURP efter behandling med 5-ARI har alla haft delvis olika upplägg och i vissa fall även olika effektmått. Därför har det inte varit möjligt att syntetisera resultaten kvantitativt. I några av studierna har en signifikant fördel för behandling påvisats, medan det i andra inte har observerats någon statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna.

Absolut riskskillnad	Absolut risk per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentar
–53%-enh Fördel finasterid	152 676	Begränsat ⊕⊕○○	–1 precision, –1 samstämmighet

Tabell 5.3.8 Sammanfattning av resultat avseende blödning vid TURP.

Författare, år, referens, land	Intervention	Antal patienter Intervention Kontroll	Blödning intervention	Blödning kontroll	Kommentar
Donohue et al, 2002 [17] Storbritannien	Finasterid	32 36	43,6 g Hb	69,3 g Hb	Medelvärde
Lund et al, 2005 [19] Danmark	Finasterid	16 17	312 ml blod	525 ml blod	Median
Sandfeldt et al, 2001 [21] Sverige	Finasterid	26 29	279 ml blod	287 ml blod	Median
		14 14	324 ml blod	527 ml blod	Median vid resektionsmängd ≥ medianmängd
Özdal et al, 2005 [20] Turkiet	Finasterid	20 20	173 ml blod	235 ml blod	Medelvärde
Hahn et al, 2007 [18] Sverige	Dutasterid	64 67	430 ml blod	370 ml blod	Medelvärde
			210 ml blod	240 ml blod	Median
			61,1 g Hb	54,5 g Hb	Medelvärde

Data har också extraherats från studierna vad gäller antalet blodtransfusioner som krävts. Detta har också klinisk betydelse även om indikationerna för en transfusion inte är tydligt beskrivna i artiklarna (transfusionsgränser etc). Två av artiklarna har även redovisat antalet återbesök till sjukvården pga akuta besvär, vilket bedömts som ett viktigt mått på effekten av 5-ARI [18,19]. Studierna har dock varit väsentligt olika när det gäller behandlingslängd (2–12 veckor) inför TURP, varför en samlad bedömning är svår att göra.

I studien av Hahn och medarbetare undersöktes behandling med dutasterid i två grupper med olika behandlingstid och där gruppen med längre behandling fick färre transfusioner [18]. Dock var skillnaden

endast en transfusion, vilket omöjliggör någon säker slutsats. Generellt är det så att antalet transfusionskrävande incidenter var så pass lågt att resultaten är svåra att bedöma. Det var inte heller någon signifikant skillnad i antalet inskrivningar pga blödning, vilket har redovisats i två av studierna [18,19].

5.3.8 Diskussion

Lepor och medarbetare publicerade 1996 en dubbelblind studie med fyra grupper där man jämförde alfablokaren terazosin med finasterid [22]. Man rapporterade i studien att effekten av finasterid inte skilde sig från placebo, medan det var en klar skillnad i terazosingruppen. En kritik mot denna studie var att de män som ingått i studien hade ganska små prostatakörtlar och vid noggrann genomgång av olika material fann man att preparatet finasterid hade effekt endast på körtlar som var större än 30–40 ml [33]. Då 5-ARI endast påverkar större körtlar rekommenderas det att använda PSA-test för att lättare avgöra prostatastorleken (gränsvärde PSA 1,6 mg/ml). Den subjektiva förbättringen är måttlig, men behandlingen kan kanske förebygga fortsatt progress av sjukdomen [24].

Beträffande ”tumörmarkören” PSA är det viktigt att också känna till att såväl finasterid som dutasterid sänker PSA-värdet med cirka 50 procent. Detta är viktigt att beakta, speciellt då yngre män som är insatta på 5-ARI-preparat screenas (opportunistisk screening). Som exempel kan nämnas att om en 60-årig finasteridbehandlad patient visar sig ha ett PSA-värde på 3 ng/ml ligger detta inom normalintervallet (gränsnivå 4,0 ng/ml) trots att det egentliga värdet är det dubbla (6 ng/ml), varför han bör övervägas för prostatabiopsi. Detta faktum negligeras ofta.

I en systematisk översiktsartikel från år 2002 om behandling med finasterid vid BPH fann man lägre symtompöäng och bättre maximala urinflöden jämfört med placebo, men pga brister i rapporteringen ansågs resultaten inte kunna generaliseras [34]. Eftersom ett antal år gått sedan ovanstående sammanställningar gjordes fanns anledning att göra en ny litteraturgenomgång och undersöka värdet av behandling med 5-ARI vid BPH med LUTS.

Huvudfyndet i den nu gjorda litteraturgenomgången är att 5-ARI har en signifikant, men liten, positiv effekt på det primära effektmåttet IPSS och det sekundära effektmåttet maximalt urinflöde. Resultaten är i överensstämmelse med en tidigare metaanalys [33] och en systematisk översiktsartikel [35]. Denna litteraturgenomgång inkluderar även några nyare studier och enbart studier som bedömts vara av acceptabel kvalitet. Granskningen visar dock att studiekvaliteten generellt sett borde kunna vara högre.

Eftersom effekterna av behandlingen är ganska liten kan användbarheten av läkemedlen delvis ifrågasättas, även om biverkningarna är ringa. Det är dock möjligt att den långsiktiga effekten är av betydande värde. Trots den teoretiska fördelen med att behandla symtomatisk BPH med dutasterid jämfört med finasterid, båda isoenzymerna hämmas ju av dutasterid, verkar det inte vara någon skillnad mellan behandlingarna. En svaghet med metaanalysen som genomförts inom ramen för denna utvärdering är att det primära effektmåttet, symtompöäng, för många studier har fått omvandlas till IPSS genom en omräkningsfaktor, vilket därmed givit ett ungefärligt värde. Dessutom har spridningsmåttet i vissa fall fått uppskattas från figurer och i enstaka fall skattats utifrån övriga ingående studier, vilket medför en något osäker statistisk bearbetning av resultaten.

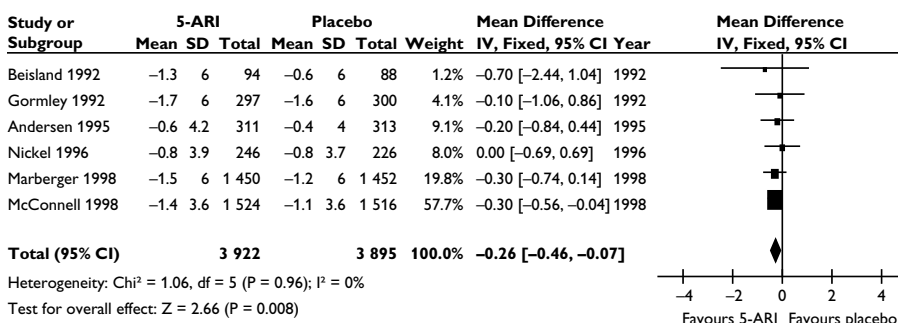
Finasterid verkar kunna minska prostatainducerad blödning, även om det vetenskapliga underlaget är begränsat. Det förefaller vidare troligt att behandling med 5-ARI skulle kunna minska blödningen vid TURP efter en adekvat behandlingstid. Mer forskning med större studier behövs dock för att säkerställa effekten av behandlingen samt avgöra hur länge patienterna bör behandlas före operationen.

Studier som tillkommit efter november 2008

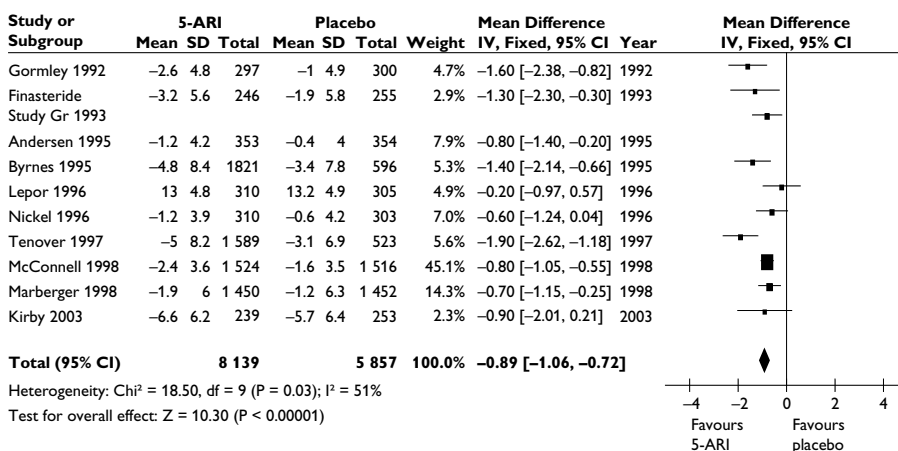
Tre randomiserade studier har tillkommit sedan det ursprungliga manuskriptet skrevs. Slutsatserna i detta kapitel har inte påverkats av de nytillkomna studierna [36–38].

Metaanalyser, finasterid jämfört med placebo

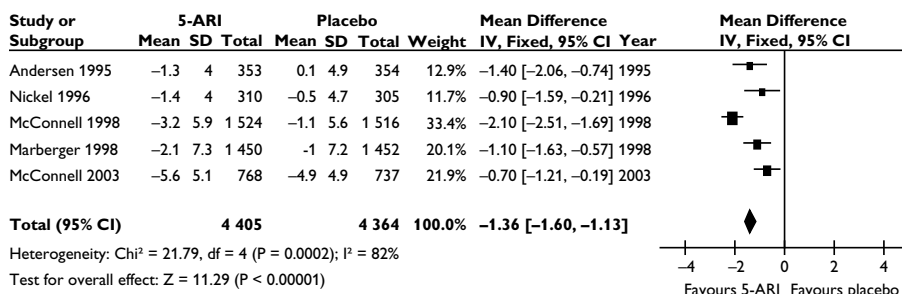
a) IPSS ≤ 6 månader



b) IPSS 12 månader

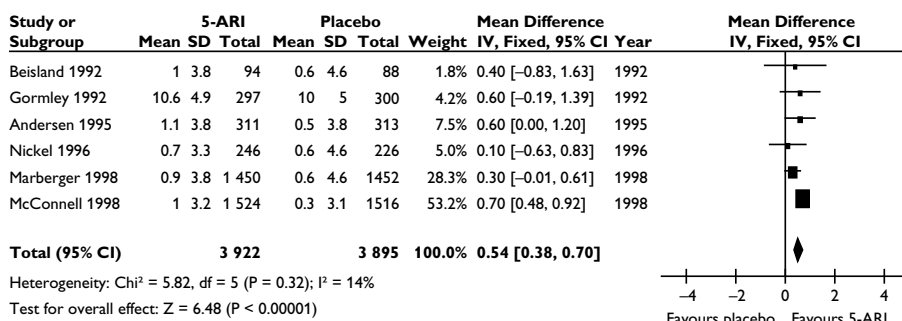


c) IPSS 24–48 månader

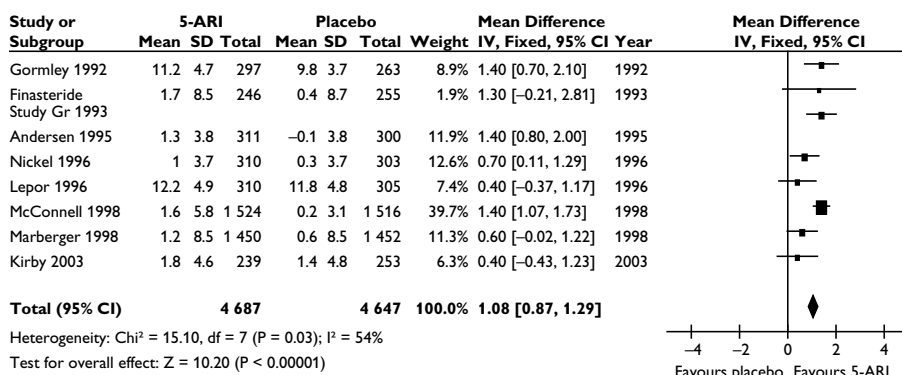


IPSS: SD uträknat från 95 procent KI för Byrnes och Tenover [28,32]. SD uträknat från SE för Kirby [29]. SD uträknat från p-värde för Roehrborn och McConnell [35,24]. Data hämtat från figur för Byrnes och Lepor [28,22].

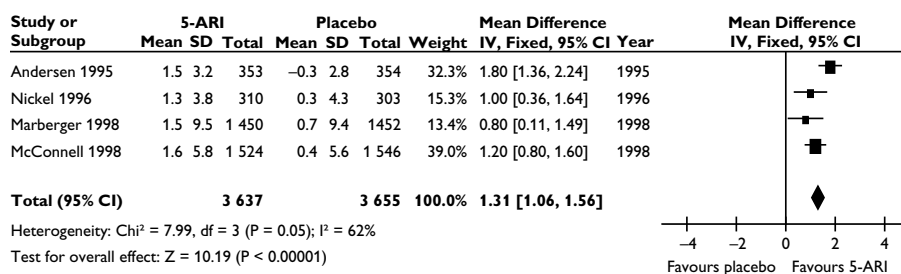
d) $Q_{max} \leq 6$ månader



e) $Q_{max} 12$ månader



f) Q_{max} 24–48 månader



Q_{max} : SD uträknat från 95 procent KI för Andersen och Nickel [31,26]. SD uträknat från SE för McConnell och Kirby [24,29]. SD uträknat från p-värde för Finasteride Study Group, Roehrborn och Marberger [27,35,23]. Data hämtat från figur för Andersen, McConnell och Nickel [31,24,26].

Referenser

1. Bruchovsky N, Wilson JD. The intranuclear binding of testosterone and 5-alpha-androstan-17-beta-ol-3-one by rat prostate. *J Biol Chem* 1968;243:5953-60.
2. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 1974;186:1213-5.
3. Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, Goldstein JL, MacDonald PC, Wilson JD. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. Decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias. *N Engl J Med* 1974;291:944-9.
4. Rittmaster RS, Stoner E, Thompson DL, Nance D, Lasseter KC. Effect of MK-906, a specific 5 alpha-reductase inhibitor, on serum androgens and androgen conjugates in normal men. *J Androl* 1989;10:259-62.
5. Beisland HO, Binkowitz B, Brekkan E, Ekman P, Kontturi M, Lehtonen T, et al. Scandinavian clinical study of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1992;22:271-7.
6. Stoner E. The clinical effects of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride, on benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *J Urol* 1992;147:1298-302.
7. Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, Casey ML, McConnell JD, Russell DW. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* 1993;92:903-10.
8. McConnell JD, Wilson JD, George FW, Geller J, Pappas F, Stoner E. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:505-8.
9. Clark R, Hermann DJ, Gabriel H, et al. Effective suppression of dihydrotestosterone (DHT) by GI198745, a novel dual alpha-reductase inhibitor *J Urol* 1999;161:268.
10. Puchner PJ, Miller MI. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. *J Urol* 1995;154:1779-82.
11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:434-41.
12. O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, Nickel C, Boyle P, Hofner K. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5alpha-reductase inhibitor. *BJU Int* 2003;92:262-6.
13. O'Leary MP, Roehrborn CG, Black L. Dutasteride significantly improves quality of life measures in patients with enlarged prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:129-33.
14. Delakas D, Lianos E, Karyotis I, Cranidis A. Finasteride: a long-term follow-up in the treatment of recurrent

hematuria associated with benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2001;67:69-72.

15. Foley SJ, Soloman LZ, Wedderburn AW, Kashif KM, Summerton D, Basketter V, et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000;163:496-8.

16. Perimenis P, Gyftopoulos K, Markou S, Barbalias G. Effects of finasteride and cyproterone acetate on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, controlled study. *Urology* 2002;59:373-7.

17. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol* 2002;168:2024-6.

18. Hahn RG, Fagerstrom T, Tammela TL, Van Vierssen Trip O, Beisland HO, Duggan A, et al. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU Int* 2007;99:587-94.

19. Lund L, Moller Ernst-Jensen K, Torring N, Erik Nielsen J. Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:160-2.

20. Özdal OL, Ozden C, Benli K, Gokkaya S, Bulut S, Memis A. Effect of short-term finasteride therapy on peroperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TUR-P): a randomized controlled study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:215-8.

21. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 2001;58:972-6.

22. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.

23. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology* 1998;51:677-86.

24. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.

25. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, 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.

26. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, Pommerville PJ, Perreault JP, Afridi SK, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ* 1996;155:1251-9.

27. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *Prostate* 1993;22: 291-9.
28. Byrnes CA, Morton AS, Liss CL, Lippert MC, Gillenwater JY. Efficacy, tolerability, and effect on health-related quality of life of finasteride versus placebo in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: a community based study. CUSP Investigators. Community based study of Proscar. *Clin Ther* 1995;17:956-69.
29. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61:119-26.
30. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:1185-91.
31. Andersen JT, Ekman P, Wolf H, Beisland HO, Johansson JE, Kontturi M, et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology* 1995;46:631-7.
32. Tenover JL, Pagano GA, Morton AS, Liss CL, Byrnes CA. Efficacy and tolerability of finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: a primary care study. Primary Care Investigator Study Group. *Clin Ther* 1997;19:243-58.
33. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48:398-405.
34. Edwards JE, Moore RA. Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials. *BMC Urol* 2002;2:14.
35. Roehrborn CG. Meta-analysis of randomized clinical trials of finasteride. *Urology* 1998;51:46-9.
36. Bepple JL, Barone BB, Eure G. The effect of dutasteride on the efficacy of photoselective vaporization of the prostate: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study (DOP trial). *Urology* 2009;74:1101-4.
37. Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol* 2009;16:745-50.
38. Tuncel A, Ener K, Han O, Nalcacioglu V, Aydin O, Seckin S, et al. Effects of short-term dutasteride and Serenoa repens on perioperative bleeding and microvessel density in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:377-82.

5.4 Behandling med 5-alfareduktashämmare (5-ARI) och alfablockerare i kombination och i jämförelse med varandra

5.4.1 Evidensgraderade resultat

Kombinationsbehandling med 5-alfareduktashämmare (5-ARI) och alfablockerare är mindre effektivt vid små prostatakörtlar (under 35 ml).

- Kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare minskar symtomen mer än placebo. Den genomsnittliga skillnaden i IPSS är ungefär 3 poäng (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare förbättrar det maximala urinflödet lite mer än placebo. I medeltal är effektskillnaden omkring 2 ml/s (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Alfablockerare bidrar i något högre grad än 5-ARI till behandlingseffekten vid kombinationsbehandling (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- För majoriteten av patienterna medför kombinationsbehandling över längre tid (fyra år) ingen skillnad avseende sjukdomsprogress jämfört med 5-ARI enbart (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Biverkningar vid kombinationsbehandling är vanligare än vid placebo. De vanligaste biverkningarna är erektil dysfunktion, minskad libido, ejakulationsproblem, asteni, yrsel och hypotension (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

5.4.2 Inledning

Effekterna av behandling med 5-ARI på LUTS-symtom och besvär har även efter lång tids medicinering många gånger varit blygsamma. Därför har man undersökt möjligheterna att förbättra utfallet av farmakologisk behandling genom att kombinera olika medel, i första hand en 5-ARI och en alfablockerare. Termen som används för att beskriva en sådan regim är ”kombinationsbehandling”. Man har också försökt att ändra inriktningen av behandlingen med 5-ARI till att förhindra en ytterligare progress av sjukdomen istället för att primärt inrikta behandlingen på att reducera de symtom och besvär patienten primärt söker för. Indika-

tionen för 5-ARI vid BPH har därmed under senare år delvis kommit att ändras.

Flera av kombinationsstudierna har löpt över längre tid, men alla har inte varit placebokontrollerade. När resultaten omnämns i litteraturen beskrivs oftast att kombinationsbehandling har gynnsamma effekter och att preparaten är väl tolererade, men är detta verkligen slutsatser man kan dra också efter en systematisk analys av litteraturen?

5.4.3 Frågeställningar

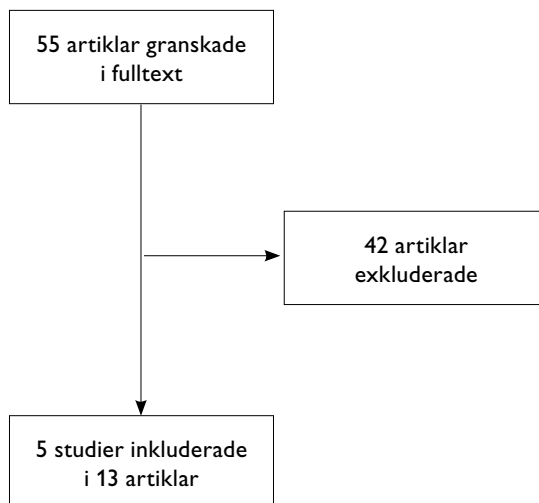
- Kan kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare reducera symtomen eller förbättra funktionen i de nedre urinvägarna hos patienter med LUTS vid obstruerande BPH, dvs kan en statistiskt och kliniskt säkerställd minskning av antalet poäng i IPSS åstadkommas och kan blåstömningen förbättras i termer av ett ökat urinflöde?
- Vilka är effekterna av långtidsmedicinering med 5-ARI och alfablockerare i kombination?
- Vilka biverkningar ska man räkna med vid kombinationsbehandling?

5.4.4 Inklusionskriterier

Randomiserade, placebokontrollerade studier med minst 100 inkluderade patienter accepterades. En behandlingsperiod av minst 12 veckor krävdes för inklusion. Data fick inte tidigare vara publicerade.

5.4.5 Resultat av litteratursökningen och urval av studier

Sökningar gjordes i PubMed, Embase och Cochrane library med följande sökkriterier: "combination therapy", "combination treatment", "prostatic hyperplasia". Totalt fem randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i utvärderingen. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade farmakologiska metoder, se Avsnitt 5.1.



Figur 5.4.1 Flödesschema över urvalet av studier som utvärderat kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare samt studier som jämfört 5-ARI och alfablockerare mot varandra ("head-to-head").

5.4.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Samtliga studier hade godtagbara inklusions- och exklusionskriterier. En studie (ALFIN) redovisade inte hur många patienter som exkluderades efter screening eller hur många valbara patienter som inte kom att delta i studien [1]. Ingen av de studier som rapporterade antal exkluderade patienter före randomisering rapporterade de exakta orsakerna därtill.

I de fem inkluderade studierna har totalt 11 266 patienter inkluderats. Genomsnittsåldern per grupp vid inklusion varierade inom intervallet 62,5–66,2 år. Prostatavolymererna var i genomsnitt per grupp 35,2–55,8 ml. Patienterna hade måttliga symtom inför behandling (IPSS per grupp var i genomsnitt 15,3–17,6). $Q_{\max}$ var 9,7–10,9 ml/s. Besvärsgarden (QoL) var, i den studie som rapporterade den, i genomsnitt 3,6 IPSS-poäng.

Tabell 5.4.1 Inkluderade studier där kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare utvärderats. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier finns i Bilaga 1.

Författare, år, referens, land	Intervention	Antal patienter	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Lepor et al, 1996, [6] USA	Kombination Terazosin 5/10 mg Dutasterid 0,5 mg	1 229	12 månader	
ALFIN Debruyne et al, 1998, [7] Nederländerna	Kombination (Sustained-release) Alfuzosin 5 mg x 2 Finasterid 5 mg	1 051	6 månader	
PREDICT Kirby, et al 2003, [3] Storbritannien	Kombination Doxazosin 2/4/8 mg Finasterid 5 mg	1 095	12 månader	
MTOPS McConnell et al, 2003, [9] USA	Kombination Doxazosin 2/4/8 mg Finasterid 5 mg	3 047	48 månader	
COMBAT Roehrborn et al, 2008, [8] USA	Kombination Tamsulosin 0,4 mg Dutasterid 0,5 mg	4 844	Data från 24 månader (planerad 48 månader)	

Studiekvalitet

Randomiseringsprocessen var endast beskriven i två studier [1,2]. Inga studier exkluderade patienter efter randomisering. Samtliga studier redogjorde för de olika gruppernas värden vid studiestart. I en studie fanns en obalans mellan grupperna som dock korrigerades i den slutliga analysen [3]. Samtliga studier var dubbelblinda, emellertid hade samtliga inkluderade läkemedel vanliga och specifika biverkningar som kan påverka effekten av blindningen. Siami och medarbetare (COMBAT) [4] och Lepor och medarbetare [2] mätte ”compliance” som i den senare studien var över 90 procent men som i COMBAT inte rapporterades. Bortfall rapporterades i alla studier och var höga i COMBAT och PRE-

DICT. Biverkningar rapporterades i alla studier. Alla studier utom en använde sig av ”intention-to-treat”-analys [5].

Effektmått

Av relevanta effektmått rapporterades IPSS, $Q_{\max}$ och biverkningar i alla studierna.

I samtliga studier behandlades patienterna kontinuerligt med både 5-ARI och alfablockerare under hela studiens gång. Under sökningen påträffades studier som efter initial kombinationsbehandling avslutar behandlingen med alfablockeraren för att fortsätta med enbart 5-ARI. Ingen av dessa uppfyllde inklusionskriterierna för denna analys. Doseringen för alfuzosin varierade mellan 7,5 och 15 mg, doxazosin användes efter titrering från 1 mg i slutdos om 4–8 mg, terazosin användes i doser om 2–10 mg och tamsulosin slutligen användes i ett flertal studier i doser om 0,4 eller 0,8 mg. Doseringen för finasterid är 5 mg och doseringen för dutasterid är 0,5 mg.

5.4.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

Kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare ger en statistiskt säkerställd reduktion av LUTS vid BPH. Effekten är liten i jämförelse med placebo, den genomsnittliga skillnaden i IPSS är ungefär 3 poäng. Det maximala urinflödet förbättras också av kombinationsbehandling, i medeltal är effektskillnaden omkring 2 ml/s i jämförelse med placebo. Alfablockerare tycks bidra i något högre grad än 5-ARI till behandlingseffekten vid kombinationsbehandling. I Tabell 5.4.2 ges en sammanfattning av resultaten för kombinationsbehandling respektive jämförelse mellan 5-ARI och alfablockerare. Senare följer en beskrivning av resultaten inklusive biverkningar och andra sjukdomsrelaterade oönskade händelser uppdelat på de olika kombinationerna.

Tabell 5.4.2 Sammanfattning av resultat där 5-ARI och alfablockerare, i kombination jämförts med placebo eller i jämförelse med varandra, utvärderats. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser.

Effektmått	Antal patienter Alfablockad Placebo (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
Kombinationsbehandling jämfört med placebo		
IPSS (poäng) 12 månader	574 558 (2)	15,9–17,3 15,8–17,2
Maxflöde (ml/s) 12 månader	574 558 (2)	10,4–10,4 10,4–10,8
Kombinationsbehandling jämfört med enbart alfablockad		
IPSS (poäng) 6–24 månader	2 533 2 524 (4)	15,6–17,3 15,3–17,1
Maxflöde (ml/s) 6–24 månader	2 533 2 524 (4)	10,1–10,9 9,7–10,7
Kombinationsbehandling jämfört med enbart 5-ARI		
IPSS (poäng) 6–24 månader	2 533 2 516 (4)	15,6–17,3 15,5–17,1
Maxflöde (ml/s) 6–24 mån	2 533 2 516 (4)	10,1–10,9 9,8–10,6
Alfablockerare jämfört med 5-ARI		
IPSS (poäng) 6–24 mån	2 524 2 516 (4)	15,3–17,1 15,5–17,1
Maxflöde (ml/s) 6–24 mån	2 524 2 516 (4)	9,7–10,7 9,8–10,6

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
8,7–9,8 11,8–13,2	–3,30 (–3,95– –2,66) Fördel kombination	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
13,6–14,5 11,8–12,1	2,09 (1,53–2,65) Fördel kombination	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 precision
8,7–10,1 8,7–11,9	–1,03 (–1,37– –0,69) Fördel kombination	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 samstämmighet
12,4–14,5 11,5–14,0	1,13 (0,85–1,41) Fördel kombination	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 samstämmighet
8,7–10,1 10,3–13,2	–1,68 (–2,01– –1,34) Fördel kombination	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 samstämmighet
12,4–14,5 11,6–12,7	0,90 (0,61–1,19) Fördel kombination	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 samstämmighet
8,7–10,1 8,7–11,9	–0,66 (–1,00– –0,32) Fördel alfablokad	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 samstämmighet
12,4–14,5 11,5–14,0	–0,26 (–0,53–0,02) Ingen skillnad	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 samstämmighet

Tabell 5.4.3 Sammanfattning av förekomst av biverkningar eller andra oönskade händelser där kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare jämförts med placebo.

Effektmått	Antal patienter Kombination Placebo (antal studier)	Förekomst i antal fall
Biverkningar		
Erektil dysfunktion	1 360	97
	1 295 (3)	46
Yrsel	1 360	144
	1 295 (3)	58
Hypotension	1 360	68
	1 295 (3)	24
Synkope	574	11
	558 (2)	1
Ejakulationsproblem	1 360	51
	1 295 (3)	14
Asteni	1 360	100
	1 295 (3)	46
Sjukdomsrelaterade oönskade händelser		
Urinretention	1 051	4
	990 (2)	29
Kirurgisk behandling av BPH	1 360	14
	1 295 (3)	48

Absolut riskskillnad	Absolut risk per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentar
3,5%-enh	71 36	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
6,1%-enh	106 45	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
3,1%-enh	50 19	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
1,7%-enh	19 2	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
2,7%-enh	38 11	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
3,8%-enh	74 36	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
–2,1%-enh	4 29	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
–2,7%-enh	10 37	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet

Biverkningar

Biverkningar vid kombinationsbehandling är vanligare än vid placebo. I Tabell 5.4.3 nedan ges en sammanfattning av biverkningar eller andra oönskade händelser där kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare jämförts med placebo. Därefter följer en beskrivning av både resultat avseende symtom och maximalt urinflöde och biverkningar och andra sjukdomsrelaterade oönskade händelser uppdelat på de olika kombinationerna.

Doxazosin och finasterid

En av de oftast citerade studierna inom området med kombinationsbehandling med 5-ARI och alfablockerare benämns med akronymen *MTOPS*, vilket står för "Medical Therapy of Prostatic Symptoms" [9]. Syftet i den här studien var just att se i vilken mån man kunde förhindra utvecklingen av en progress i sjukdomen och alltså inte i första hand att reducera de symtom som patienterna initialt sökte för. Progression definierades som en ökning av symtomen med minst 4 IPSS-poäng eller något av följande: akut urinretention, inkontinens, njurinsufficiens eller recidiverande urinvägsinfektion.

Den totala risken för progress beräknades till 4,5 per 100 personår hos placebogruppen vilket reducerades till 1,5 per 100 personår i kombinationsgruppen. Progressen bestod i över 80 procent av fallen av en IPSS-stegring. Risken för urinstämma beräknades till 0,6 per 100 personår i placebogruppen och 0,1 per 100 personår i kombinationsgruppen. För att förhindra progress hos en patient måste 33 patienter behandlas i ett år. För att förhindra urinstämma hos en patient måste 200 patienter behandlas i ett år.

I en efterföljande studie stratifierad efter prostatastorlek noterades att patienter med en prostatavolym överstigande 40 ml hade en markant högre risk att progrediera i sin sjukdom och även hade större nytta av behandlingen [1]. Inom den gruppen behövde man behandla 18 personer i ett år för att förhindra progress hos en. Jämfört med Doxazosin måste 83 patienter behandlas i ett år för att förhindra att en patient progredierar, 52 patienter om deras prostata är större än 40 ml. Totalt 333 patienter måste kombinationsbehandlas i ett år för att undvika ett fall av urin-

stämman. Jämfört med finasterid är motsvarande antal 71, 53 och 1 000 patienter. I kombinationsgruppen sänktes IPSS med 2,5 poäng jämfört med placebo och medianen för $Q_{\max}$ ökade med 2,5 ml/s. Detta var dock endast sekundära effektmått. Effekten jämfört med doxazosin var $-0,8$ poäng i IPSS och $+1,2$ ml/s och jämfört med finasterid $-1,8$ poäng i IPSS och $+1,5$ ml/s. De vanligaste biverkningarna var erektil dysfunktion, yrsel, blodtrycksfall vid lägesförändring, asteni, minskad libido och ejakulationsstörningar och förekom i högre frekvens i kombinationsgruppen. Då man behandlar 33 patienter i ett år förhindras progress hos en och fyra drabbas av någon av de vanligaste biverkningarna.

PREDICT-studien är gjord med likadan läkemedelsuppsättning som MTOPS [3]. Effekten av kombinationsbehandling var $-2,8$ IPSS och $+2,8$ ml/s i maxflöde jämfört med placebo. För doxazosin var motsvarande siffror $-2,6$ och $+2,3$ samt för finasterid $-0,9$ och $+0,6$. Både doxazosin och kombinationsbehandling hade större risk för biverkningar än placebo, den enda skillnaden mellan grupperna var att impotens var vanligare i kombinationsgruppen. Det fanns ingen signifikant skillnad i biverkningar mellan placebo och finasterid.

Terazosin och dutasterid

COMBAT-studien är en fyraårig studie som vid denna tidpunkt publicerat halvtidsresultat [5,8]. Primärt effektmått i halvtid är symtomlindring (IPSS och $Q_{\max}$) och vid studiens slut frekvens av urinstämman och behov av kirurgisk intervention. Studien innehåller ingen placebogrupp.

Effekten på IPSS var för kombinationsbehandling $-1,7$ jämfört med tamsulosin och $-1,3$ jämfört med dutasterid. För $Q_{\max}$ var motsvarande siffror $+1,4$ och $+1,9$. Av patienterna i kombinationsgruppen upplevde 72 procent en förbättring av IPSS med mer än 3 poäng (sekundärt effektmått). I tamsulosingruppen var andelen 62 procent och i dutasteridgruppen 65 procent. Utifrån de siffrorna skulle tio patienter behöva byta från tamsulosin till kombinationsbehandling för att en patient skulle känna av en kliniskt relevant förbättring. För dutasterid är siffran 14 patienter.

Biverkningarna som bedömdes vara läkemedelsrelaterade var bland andra erektil dysfunktion, retrograd ejakulation, minskad eller helt

utsläckt libido, ejakulationsproblem och smärta i bröstvårtorna. Risken för dessa var högre i kombinationsgruppen, 24 procent, jämfört med tamsulosin, 16 procent, och dutasterid, 18 procent. Vid övergång från tamsulosin till kombinationsbehandling skulle tio patienter behöva byta för att en av dem skulle uppleva någon av dessa biverkningar. För dutasterid är motsvarande siffra 14. Vad gäller allvarliga biverkningar och biverkningar som inte bedömdes läkemedelsrelaterade fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna.

Tamsulosin och finasterid

I studien av *Lepor* var effekten av kombinationsbehandling $-3,6$ IPSS och $+1,8$ ml/s i maxflöde jämfört med placebo [2]. För terazosin var motsvarande siffror $-3,5$ och $+1,3$ samt för finasterid $-0,7$ och $+0,2$. Effekten av kombinationsbehandlingen tycks i denna studie huvudsakligen bestå av alfablockadeffekten. Biverkningar var vanligare förekommande i kombinationsgruppen där varannan patient skulle drabbas av biverkningar vid behandling under ett år. I tamsulosingruppen skulle var tredje drabbas och i finasteridgruppen var sjunde.

Alfuzosin med fördröjd utsöndring och finasterid

ALFIN-studien använder sig till skillnad från övriga studier av en alfablockerare med fördröjd utsöndring [1]. Studien saknar placebogrupp. Effekten av kombinationsbehandling var $+0,2$ IPSS och $+0,5$ ml/s i maxflöde jämfört med alfuzosin med fördröjd utsöndring. Jämfört med finasterid var effekten $-0,9$ IPSS och $+0,5$ ml/s i maxflöde. Biverkningar var vanligast hos kombinationsgruppen och finasteridgruppen.

5.4.8 Diskussion

I alla studierna syns en kliniskt relevant effekt på IPSS i kombinationsgruppen. Endast i en studie (COMBAT) ser man en skillnad mellan kombinationsbehandling och alfablockerare som är större än IPSS-poäng. Faktum är att tre studier visar en skillnad som är mindre än $0,3$ IPSS-poäng. Därtill ses för 5-ARI en effekt jämfört med placebo som är mindre än 1 IPSS-poäng. Effekten på symtomen mätt med IPSS kan alltså även i kombinationsstudier sägas vara blygsam när man använder en 5-ARI, antingen det är finasterid eller dutasterid.

I alla undersökningar ser man en tydlig ökning av det maximala urinflödet i varierande grad, vanligen med 1–4 ml/s. Kombinationsbehandling ger genomgående en något högre effekt än med ettdera av de prövade preparaten. Tre studier visar en bättre effekt av alfablockerare än 5-ARI, en visar det motsatta och en visar ingen skillnad mellan preparaten vad gäller effekt på maxflödet.

I MTOPS-studien valde man att redovisa resultaten som minskad risk för progress av sjukdomen. Man visade då en riskreduktion på 66 procent. Detta måste ses i skenet av en ursprungligen relativt låg risk, 4,5 per 100 patientår, samt ganska beskedliga effekthöjningar vid kombinationsbehandling jämfört med alfablockerare. Dessutom var biverkningsprofilen sådan att fler personer skulle drabbas av biverkningar av behandlingen än hjälpas undan progress vid jämförelse med placebo. I COMBAT-studien redovisades vid fyra års uppföljning biverkningar i 28 procent hos patienterna på kombinationsbehandling med dutasterid och tamsulosin [10]. Sexuella funktionsstörningar som biverkan till behandlingen var erektil dysfunktion i 9 procent, retrograd eller bortfallen ejakulation i 7 procent och minskad eller förlorad libido i 6 procent av patienterna. Med biverkningar som man inte bara kan bortse ifrån måste man naturligtvis ställa sig frågan om vinsten med behandlingen uppvägsde biverkningarna.

I Sverige har termen kombinationsbehandling också kommit att appliceras på behandling av patienter som initialt under ett halvår fått både en alfablockerare och en 5-ARI, och som efter den inledande perioden fått fortsätta medicinera med enbart en 5-ARI. Mot bakgrund av data från kombinationsstudierna refererade ovan verkar den vetenskapliga grunden för en sådan regim vara svag. Under litteratursökningen påträffades även studier som direkt undersökte en sådan behandlingsregim, men de uppfyllde inte inklusionskriterierna för denna systematiska litteraturgenomgång [11].

Studie som tillkommit efter november 2008

En randomiserad studie har tillkommit sedan det ursprungliga manuskriptet skrevs. Slutsatserna i detta kapitel har inte påverkats av den nytillkomna studien [12].

Referenser

1. Kaplan SA, Roehrborn CG, McConnell JD, Meehan AG, Surynawanshi S, Lee JY, et al. Long-term treatment with finasteride results in a clinically significant reduction in total prostate volume compared to placebo over the full range of baseline prostate sizes in men enrolled in the MTOPS trial. *J Urol* 2008;180:1030-2; discussion 1032-3.
2. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Haakenson C, Jones K. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol* 1998;160:1358-67.
3. Kirby RS, Roehrborn C, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, et al. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003;61:119-26.
4. Siami P, Roehrborn CG, Barkin J, Damiao R, Wyczolkowski M, Duggan A, et al. Combination therapy with dutasteride and tamsulosin in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia and prostate enlargement: the CombAT (Combination of Avodart and Tamsulosin) trial rationale and study design. *Contemp Clin Trials* 2007;28:770-9.
5. Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillot O, Morrill B, Black L, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the COMBAT trial. *BJU Int* 2009;103:919-26.
6. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, Brawer MK, Dixon CM, Gormley G, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:533-9.
7. Debruyne FMJ, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WPJ, Delauche-Cavallier MC, et al. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *European Urology* 1998;34:169-175.
8. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the COMBAT study. *J Urol* 2008;179:616-21; discussion 621.
9. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, 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.
10. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Nandy I, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol*;57:123-31.

11. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003;44:461-6.

12. Tsukamoto T, Endo Y, Narita M. Efficacy and safety of dutasteride in Japanese men with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2009;16:745-50.

5.5 Naturläkemedel

5.5.1 Evidensgraderade resultat

- β -sitosterol respektive urtica minskar symtomen. Den genomsnittliga skillnaden i IPSS jämfört med placebo är ungefär 5 poäng för båda preparaten var för sig (begränsat vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).
- Behandling med β -sitosterol respektive urtica förbättrar det maximala urinflödet. I medeltal är effektskillnaden omkring 3–4 ml/s jämfört med placebo (begränsat vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).
- *Serenoa repens* eller urtica, var för sig eller i kombination, förbättrar symtomen och det maximala urinflödet i samma utsträckning som alfablockerare (tamsulosin) eller 5-alfareduktashämmare (finasterid) (begränsat vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$). Tillägg av *serenoa repens* till alfablockerare ger ingen förbättring av effekten jämfört med alfablockerare enbart (begränsat vetenskapligt underlag $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$).
- Det går inte att bedöma preparatens säkerhet eller biverkningsprofiler (otillräckligt vetenskapligt underlag $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$).

5.5.2 Inledning

Användningen av naturläkemedel vid symtom från de nedre urinvägarna finns beskrivet från Egypten redan på 1500-talet före Kristus. Med anledning av den ökande användningen av modern läkemedelsbehandling av LUTS vid BPH ökar också samtidigt användandet av naturläkemedel. Medan det i Sverige och USA inte blivit någon större artikel är flera av dem godkända som registrerade läkemedel i t ex Tyskland och Frankrike. Detta har medfört att i Tyskland och Österrike är det 65 procent av all läkemedelsbehandling vid BPH som består av naturläkemedel [1]. I Italien är det ungefär hälften.

Det finns ett antal naturläkemedel för LUTS baserade på växtextrakt. Det mest använda är *serenoa repens* (även känt som amerikansk dvärgpalm, "saw palmetto" eller "sabal serrulata") som bl a säljs under namnet Permixon. Andra preparat använder extrakt från brännässlor (*urtica dioica*), afrikanskt plommon (*pygeum africanum*), rågpollen (*secale cereale*), afrikanskt stjärngräs (*hypoxis rooperi*) eller pumpafrön (*curcubita pepo*). Olika naturläkemedel kan innehålla extrakt från en eller

flera växter [2]. En vanlig ingrediens är β -sitosterol, en växtsterol som förekommer i samtliga av de ovan nämnda växterna i olika halt och även i annan föda som t ex avokado. Sitosteroler har också visats ha kolesterolsänkande effekter när de administrerats i t ex margariner i doser om 1,5–3 g/dygn [3] och förekommer i hög halt i exempelvis avokado [4]. Det finns även preparat mot LUTS som listar β -sitosterol som huvudingrediens [5].

Det är inte klarlagt vilka av de i preparaten ingående komponenterna som kan ha biologisk effekt. Pga detta har inte heller några exakta verkningmekanismer kunnat säkerställas. Ett antal teorier har presenterats kring varje preparat men ingen konsensus har nåtts. Det är också oklart vilka av de rapporterade mekanismerna som har en gynnsam inverkan vid symtom på BPH [6].

5.5.3 Frågeställningar

- Kan naturläkemedel reducera symtomen och förbättra funktionen i de nedre urinvägarna hos patienter med LUTS vid obstruerande BPH? Kan en statistiskt och kliniskt säkerställd minskning av antalet poäng i IPSS åstadkommas och kan blåstömningen förbättras i termer av ett ökat maximalt urinflöde ($Q_{\max}$)?
- Vilka biverkningar ska man räkna med?

5.5.4 Inklusionskriterier

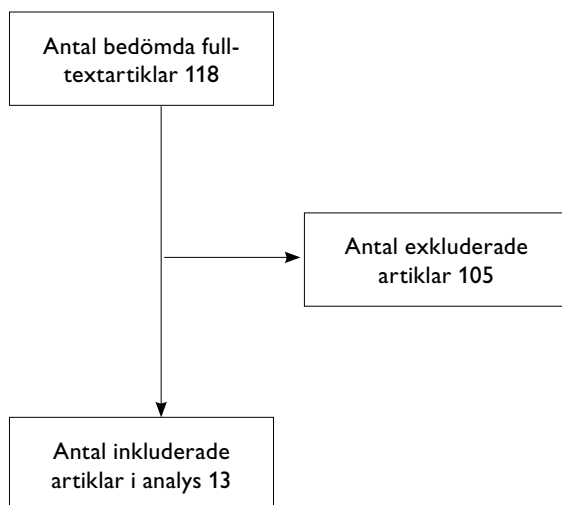
Sökningar gjordes i PubMed och Cochrane Library t o m november 2008. Fulltextartiklarna på engelska, tyska, franska eller något skandinaviskt språk, skulle behandla naturläkemedel, växtextrakt eller specifika växtnamn. Sökningarna begränsades till randomiserade kontrollerade studier eller systematiska översikter. Artiklarna skulle vidare inkludera minst 100 patienter och ha lägst 12 veckors uppföljningstid. Patientgruppen skulle bestå av män över 45 år med minst 8 IPSS-poäng och med kliniskt definierad BPH med ett maximalt urinflöde på högst 15 ml/s. Symtomskalan IPSS eller motsvarande symtomskala som t ex den amerikanska AUA Symtom Index skulle vara primärt effektmått och maximalt urinflöde, prostatastorlek och besvärfrågan i IPSS sekundära

effektmått. Biverkningarna skulle redovisas. Bortfallet fick vara högst 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt ”intention-to-treat” med ”last observation carried forward”.

Resultatanalysen i denna litteraturgenomgång begränsas till att omfatta placebokontrollerade primärstudier. Studier som använt aktiv kontroll redovisas översiktligt men kommer inte att ligga till grund för evidensgradering och slutsatser.

5.5.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Åtta placebokontrollerade studier inkluderades. Fem studier som jämförde naturläkemedel med aktiv kontroll identifierades. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade farmakologiska metoder, se Avsnitt 5.1.



Figur 5.5.1 Flödesschema över urvalet av studier som utvärderat naturläkemedel och som granskats i fulltext.

5.5.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Samtliga placebokontrollerade studier angav acceptabla inklusions- och exklusionskriterier.

Tre studier [7–9] redovisade försökspersonerna i flödesschema och ytterligare en [10] rapporterade att försökspersoner exkluderats före randomisering samt redovisade antalen exkluderade, men inga detaljer kring orsakerna. Fyra av dessa studier exkluderade inga försökspersoner mellan slutgiltig rekrytering och randomisering.

I de studier som använt aktiv kontroll angavs acceptabla inklusions- och exklusionskriterier i samtliga utom i Sökeland och medarbetares, i vilken inget krav på IPSS ställdes [11]. Tre studier presenterade försökspersonerna i flödesschema [12–14]. En studie rapporterade att försökspersonerna exkluderats före randomisering och redovisade orsakerna till det [12]. Fyra studier rapporterade att försökspersoner exkluderats men redovisade inte orsakerna [11,13,15,16].

I de åtta placebokontrollerade studierna var totalt 2 646 patienter inkluderade.

Genomsnittsåldern per grupp vid inklusion var 62–68 år. Prostatavolymererna var i genomsnitt per grupp 33,9–48,7 ml/s. Patienterna hade måttliga symtom inför behandling (IPSS per grupp var i genomsnitt 14,9–19,8). Det genomsnittliga maximala urinflödet var 9,9–11,6 ml/s. Besvärsggraden var i genomsnitt 3,0–4,4 IPSS-poäng.

I studierna med aktiv kontroll inkluderades 2 787 patienter. Genomsnittsåldern per grupp vid inklusion var 64,3–65,7 år. Prostatavolymererna var i genomsnitt per grupp 38,2–48,0 ml/s. Patienterna hade måttliga uttalade symtom inför behandling (IPSS per grupp var i genomsnitt 11,3–21). Det genomsnittliga maximala urinflödet var 9,6–12,7 ml/s. Besvärsggraden var i genomsnitt 3,6–4 IPSS-poäng.

Studiekvalitet

Fyra studier specificerade inte hur randomiseringen gick till [1,12,14,16]. Övriga redovisade acceptabla metoder. I många av studierna tog man hänsyn till att naturpreparaten har en karakteristisk bitter smak när man komponerade kontrollpreparaten [7,9,17,18]. I några användes identiska preparat till utseendet men ingenting uppgavs om smak i artiklarna [1,8]. I några artiklar saknas uppgifter om hur eventuella skillnader har hanterats när det gäller tableternas utseende och smak [10,19].

Åtta av studierna inleddes med en period då samtliga patienter fick placebo i två [8,11–13] eller fyra [7,10,14,19] veckor. Tre studier använde sig inte av en sådan period men såg till att patienter som tidigare tagit läkemedel mot urinvägsbesvär beroende på prostataförstoring slutade med detta två [16] eller fyra [1,17] veckor före studieperiodens början. Två studier använde sig inte av någotdera [9,18].

Samtliga studier hade mindre än 30 procents bortfall. I två studier tillämpades per protokollanalys, övriga använde ”intention-to-treat” med ”last observation carried forward” [9,14]. En studie utmärkte sig genom att använda en mycket konservativ beräkning: då en patient föll bort använde man sig av patientens sista ursprungsvärde [1]. I annat fall användes ursprungsvärdet för alla tidpunkter efter bortfallet. Fyra studier angav en gräns för hur stor effekten på IPSS bör vara för att anses kännbar för patienten och därmed relevant [7,10,13,17]. Gränserna låg nära den allmänt vedertagna gränsen på 3 IPSS-poäng och bedömdes därför acceptabla.

Sju studier rapporterade biverkningar utförligt [1,7,10,11,13,14,16] fem studier rapporterade biverkningarna översiktligt [8,9,12,17,19] och en rapporterade inga biverkningar [18]. Av studierna som inkluderats i denna litteraturgenomgång angavs två vara utan bindningar [7,19] samt fem vara finansierade av företagen bakom preparaten [1,9,14,16,17]. I två studier var delar av forskningsgrupperna anställda av industrin [8,12]. Övriga har inte kommenterat möjliga bindningar.

Effektmått

Samtliga studier angav IPSS som primärt effektmått förutom Sökeland och medarbetare, i vilken IPSS var sekundärt effektmått [11].

Tabell 5.5.1 Identifierade studier där behandling med naturläkemedel jämförts med placebo eller aktiv kontroll. För detaljerade tabeller, se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land	Intervention Kontroll	Antal pati- enter	Uppfölj- ningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Placebokontrollerade studier				
Berges et al, 1995, [1] Tyskland	β -sitosterol 3 x 20 mg Placebo	200	26 veckor	Hög
Klippel et al, 1997, [17] Tyskland	β -sitosterol 2 x 65 mg Placebo	177	26 veckor	Medelhög
Bent et al, 2006, [7] USA	Serenoa repens 2 x 160 mg Placebo	225	52 veckor	Hög
Safarinejad, 2005, [18] Iran	Urtica 3 x 120 mg Placebo	620	26 veckor	Medelhög
Schneider et al, 2004, [19] Tyskland	Urtica 459 mg Placebo	246	52 veckor	Låg–medelhög
Lopatkin et al, 2005, [8] Ryssland-Tyskland	2 x serenoa repens 160 mg/urtica 120 mg Placebo	257	24 veckor	Medelhög
Preuss et al, 2001, [9] USA	Cernitin/serenoa repens/ β -sitosterol/ vitamin E Placebo	144		Medelhög
Bach, 2000, [10] Tyskland	Pumpaför 2 x 500 mg Placebo	476	52 veckor	Låg–medelhög
Studier med aktiv kontroll				
Carrarro et al, 1996, [16] Internationell	Serenoa repens 2 x 160 mg Finasteride 5 mg	1 098	26 veckor	Medelhög–hög
Debruyne et al, 2002, [14] Europa	Serenoa repens 2 x 160 mg Tamsulosin 0,4 mg	704	52 veckor	Medelhög

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.5.1 fortsättning

Författare, år, referens, land	Intervention Kontroll	Antal pati- enter	Uppfölj- ningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Glemain et al, 2002, [13] Frankrike	Tamsulosin 0,4 mg + serenoa repens 2 x 160 mg Tamsulosin 0,4 mg	329	52 veckor	Medelhög
Sökeland et al, 1997, [11] Tyskland	2 x serenoa repens 160 mg/urtica 120 mg Finasteride 5 mg	516	48 veckor	Låg–medelhög
Engelmann et al, 2006, [12] Tyskland	2 x serenoa repens 160 mg/urtica 120 mg Tamsulosin 0,4 mg	140	60 veckor	Låg–medelhög

5.5.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

β -sitosterol respektive urtica tycks kunna minska symtomen. Den genomsnittliga skillnaden i IPSS jämfört med placebo är ungefär 5 poäng för båda preparaten var för sig. Vidare verkar behandling med β -sitosterol respektive urtica kunna förbättra det maximala urinflödet, i medeltal med omkring 3–4 ml/s jämfört med placebo. För övriga preparat och kombinationer ses inga tydliga skillnader jämfört med placebo. Serenoa repens eller urtica, var för sig eller i kombination, tycks vidare förbättra symtomen och det maximala urinflödet i samma utsträckning som alfablockerare (tamsulosin) eller 5-alfareduktashämmare (finasterid). I Tabellerna 5.5.2–4 nedan ges en sammanfattning av resultaten för de olika naturläkemedlen, var för sig eller i kombinationer, jämfört med placebo eller aktiv kontroll. Därefter följer en beskrivning av resultaten uppdelat på varje inkluderad substans eller kombination.

Tabell 5.5.2 Sammanfattning av resultat där behandling med naturläkemedel, var för sig eller i kombination, jämförts med placebo. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall användes metaanalyser vilka inte redovisas.

Effektmått	Antal patienter Intervention Kontroll (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
β-sitosterol		
IPSS (poäng)	188	15,4 (14,9–16)
6 månader	189 (2)	15,1 (14,9–15,3)
Maxflöde (ml/s)	188	10,2 (9,9–10,6)
6 månader	189 (2)	10,7 (10,1–11,3)
Besvär	188	3,1 (3,1–3,2)
6 månader	189 (2)	3,0 (3,0–3,0)
Serenoa repens		
IPSS (poäng)	112	15,7
12 månader	113 (1)	15,0
Maxflöde (ml/s)	112	11,4
12 månader	113 (1)	11,6
Urtica		
IPSS (poäng)	419	19,5 (18,7–19,8)
6–12 månader	427 (2)	19,0 (18,5–19,2)
Maxflöde (ml/s)	419	10,8 (10,7–11,0)
6–12 månader	427 (2)	10,8 (10,7–10,8)
Kombinationspreparat serenoa repens/urtica		
IPSS (poäng)	127	18
6 månader	122 (1)	18

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
7,6 (7,5–7,8) 12,5 (12,1–12,8)	–4,91 (–5,88– –3,95) Fördel β-sitosterol	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
17,2 (15,2–19,4) 13,4 (11,4–15,7)	3,77 (2,56–4,98) Fördel β-sitosterol	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
1,6 (1,4–1,8) 2,5 (2,2–2,8)	–0,90 (–1,07– –0,73) Fördel β-sitosterol	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
15,0 14,3	0,04 (–0,05–0,13)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
11,7 11,6	0,41 (0,32–0,53)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
12,1 (11,8–13,0) 16,7 (13,8–17,7)	–5,17 (–5,69– –4,65) Fördel urtica	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
17,5 (13,8–18,9) 13,7 (12,3–14,2)	4,10 (3,49–4,70) Fördel urtica	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
12 13	–1,00 (–2,13–0,13)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.5.2 fortsättning

Effektmått	Antal patienter Intervention Kontroll (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
Maxflöde (ml/s)	127	10,4
6 månader	126 (1)	10,5
Kombinationspreparat cernitin/serenoa repens/etc		
IPSS (poäng)	75	18,9
3 månader	69 (1)	17,7
Maxflöde (ml/s)	75	11,2
3 månader	69 (1)	12,1
Pumpakärnextrakt		
IPSS (poäng)	233	17,6
12 månader	243 (1)	17,7
Serenoa repens		
IPSS (poäng) 6 månader	553	15,7
	545 (1)	15,7
Maxflöde (ml/s)	553	10,6
6 månader	545 (1)	10,8
Besvär	553	3,63
6 månader	545 (1)	3,66
Serenoa repens + urtica		
IPSS (poäng) 48 veckor	230	11,3
	223 (1)	11,8
Maxflöde (ml/s)	233	12,7
48 veckor	232 (1)	12,7

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
12,2 12,4	–0,10 (–1,22–1,02)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
12,7 14,5	–2,93 (–4,92– –0,94)	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
	Fördel kombination		
11,8 13,1	–1,30 (–3,54–0,94)	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
10,9 12,2	–1,30 (–2,16– –0,44)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
	Fördel pumpakärnextrakt		
9,9 9,5	0,4 (–0,24–1,04)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
	Ingen skillnad		
13,3 14,0	–0,7 (–1,54–0,14)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
	Ingen skillnad		
2,25 2,15	0,1 (–0,05–0,25)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
	Ingen skillnad		
6,5 6,2	0,3 (–0,71–1,31)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
	Ingen skillnad		
14,6 15,4	–0,8 (–2,0–0,4)	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
	Ingen skillnad		

Tabell 5.5.3 Sammanfattning av resultat där behandling med naturläkemedel, var för sig eller i kombination, jämförts med finasterid.

Effektmått	Antal patienter Intervention Finasterid (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
Serenoa repens		
IPSS (poäng) 6 månader	553	15,7
	545	15,7
	(1)	
Maxflöde (ml/s) 6 månader	553	10,6
	545	10,8
	(1)	
Besvär 6 månader	553	3,63
	545	3,66
	(1)	
Serenoa repens + urtica		
IPSS (poäng) 48 veckor	230	11,3
	223	11,8
	(1)	
Maxflöde (ml/s) 48 veckor	233	12,7
	232	12,7
	(1)	

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
9,9 9,5	0,4 (–0,24–1,04) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
13,3 14,0	–0,7 (–1,54–0,14) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
2,25 2,15	0,1 (–0,05–0,25) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
6,5 6,2	0,3 (–0,71–1,31) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
14,6 15,4	–0,8 (–2,0–0,4) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision

Tabell 5.5.4 Sammanfattning av resultat där behandling med naturläkemedel, var för sig eller i kombination, jämförts med tamsulosin.

Effektmått	Antal patienter Intervention Tamsulosin (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
Serenoa repens		
IPSS (poäng) 12 månader	229	15,3
	229	15,4
	(1)	
Maxflöde (ml/s) 12 månader	229	10,9
	229	11,2
	(1)	
Serenoa repens + tamsulosin		
IPSS (poäng) 12 månader	165	16,2
	161	16,3
	(1)	
Maxflöde (ml/s) 12 månader	165	11,1
	161	10,8
	(1)	
Besvär 12 månader	165	3,72
	161	3,6
	(1)	
Serenoa repens + urtica		
IPSS (poäng) 60 veckor	68	21
	68	20
	(1)	
Besvär 60 veckor	68	4
	68	4
	(1)	

*Medianförändring

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentar
10,8 11,0	–0,2 (–1,25–0,85) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
12,7 13,0	–0,3 (–1,23–0,63) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
10,2 11,1	–0,8 (–2,15–0,55) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
12,3 12,1	–0,1 (–1,17–0,97) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
2,42 2,6	–0,3 (–0,6–0) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
–11* –10*	Medianförändringen 1 poäng bättre för serenoa repens/urtica	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
–2* –1*	Medianförändringen 1 poäng bättre för serenoa repens/urtica	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision

β -sitosteroler

Materialet omfattade två studier med totalt 377 försökspersoner. Båda studierna var 26 veckor långa. Den genomsnittliga förändringen var -8 IPSS-poäng, $+7$ ml/s $Q_{\max}$ och $+2$ poäng QoL. Subtraheras placeboeffekten blir resultatet -5 poäng, $+4$ ml/s och -1 poäng. Studierna uppvisade homogena resultat även om Klippel hade en osedvanligt hög placeboeffekt [17]. Få biverkningar rapporterades. I en av studierna fick två patienter i interventionsgruppen hjärtinfarkt, men endast en i kontrollgruppen. Det finns inget säkert samband mellan hjärtinfarkt och β -sitosteroler. En måttlig effekt på LUTS, $Q_{\max}$ och QoL visades, god effekt kan inte uteslutas. En öppen uppföljningsstudie över 18 månader visade fortsatt goda resultat, men med ett markant bortfall på över 40 procent [20]. Biverkningar berördes inte i denna uppföljning.

Serenoa repens

Det placebokontrollerade materialet omfattade en studie med 225 försökspersoner. Studien var 52 veckor lång. Ingen skillnad visades mellan placebo och intervention. De måttliga biverkningarna var färre än de i placebogruppen. Ingen effekt på någon parameter visades. En metaanalys rapporterade om en opublicerad industriproducerad studie omfattande totalt 396 patienter som inte visade någon effekt vid samma dos och tid, men denna har inte kunnat granskas [21]. Serenoa repens har även jämförts med 5-alfareduktashämmare respektive alfablockerande läkemedel samt studerats som tilläggsbehandling till de senare. Totalt omfattade detta material 2 141 patienter som följts under 26–52 veckor. I dessa studier sågs varken en statistiskt signifikant skillnad i effekt mellan serenoa repens och de aktiva läkemedlen eller någon signifikant ökad effekt då de användes tillsammans med ett alfablockerande läkemedel.

Urtica

Materialet omfattade två studier med totalt 867 försökspersoner [18,19]. En studie [18] löpte över 26 veckor, den andra [19] över 52 veckor. Den genomsnittliga förändringen var -7 IPSS-poäng och $+6$ ml/s $Q_{\max}$. Subtraheras placeboeffekten blir resultatet -4 IPSS-poäng och $+3$ ml/s. Studierna uppvisade varierande resultat, men i båda såg man en signifikant effekt av urtica. Dosering och till viss del studieupplägg skiljde sig

mellan studierna. Önskade händelser var knapphändigt rapporterade och är därmed svårbedömda. En måttlig effekt på LUTS och $Q_{\max}$ visades. En studie inkluderade en öppen uppföljning på 18 månader som visade fortsatt goda resultat samt en markant förbättring för de patienter som bytte från placebo till urtica [18]. Bortfallet i denna studie var cirka 25 procent.

Kombinationspreparat serenoa repens/urtica

Det placebokontrollerade materialet omfattade en studie med 257 försökspersoner [8]. Studien var 24 veckor lång. Effekten var -6 IPSS-poäng och $+1,8$ ml/s $Q_{\max}$. Med placeboeffekten subtraherad blev behandlingseffekten -1 IPSS-poäng och ingen förändring i $Q_{\max}$. Önskade händelser var fler än för placebo och av måttlig svårighetsgrad. En liten effekt på LUTS visades. En öppen uppföljningsstudie över 18 månader visade på fortsatt förbättring och mildare biverkningar [22]. Bortfallet i denna studie var cirka 40 procent. Kombinationen har även jämförts med 5-alfareduktashämmare respektive alfablockerare. Totalt omfattade detta material 656 patienter som följdes upp efter 40–60 veckor. Ingen signifikant skillnad sågs mellan kombinationen och de aktiva läkemedlen i dessa studier.

Kombinationspreparat serenoa repens/ β -sitosterol/cernitin/vitamin E

Materialet omfattade en studie med totalt 144 försökspersoner [9]. Studien var 52 veckor lång. Den genomsnittliga förändringen var -6 IPSS-poäng och $+0,5$ ml/s $Q_{\max}$. Subtraheras placeboeffekten blir resultatet -3 IPSS-poäng och $-0,5$ ml/s $Q_{\max}$. Önskade händelser var färre än för placebo och av lindrig svårighetsgrad. En måttlig effekt på LUTS visades, dock ingen effekt på $Q_{\max}$.

Pumpakärnor

Materialet omfattade en studie med totalt 476 försökspersoner [10]. Studien var 52 veckor lång. Den genomsnittliga förändringen var -7 IPSS-poäng, $Q_{\max}$ påverkades inte signifikant. Subtraheras placeboeffekten blir resultatet -1 poäng. Önskade händelser var fler än för placebo och av måttlig svårighetsgrad. En liten effekt visades på LUTS.

Biverkningar

Ingen detaljerad analys av de enskilda preparatens biverkningsprofiler har gjorts då underlaget bedömdes vara för svagt. Generellt föreföll preparaten ha liknande biverkningsprofiler som placebo. Safarinejad utmärker sig genom att rapportera en lägre incidens för kirurgi i urticagruppen än i placebogruppen, övriga biverkningar rapporteras dock inte alls [18]. Pga studiernas begränsade omfattning i tid och population kan inga slutsatser dras kring ovanliga biverkningar eller biverkningar som uppstår efter längre tids behandling.

Påverkan på erektion och sexuell funktion

Endast en studie undersökte effekten på sexuell funktion genom användningen av O'Leary-skalan och fann då ingen skillnad mellan serenoa repens och placebo [7].

5.5.8 Diskussion

Något som skiljer naturpreparat från registrerade läkemedel är att de förra endast definieras som innehållande komponenter från en eller flera växter medan de senare är industriellt producerade substanser, samt att naturpreparat inte kan patenteras. Detta leder till begränsningar i forskningen då substanserna som granskas inte är exakt definierade samt att det blir svårt att finansiera stora studier då vem som helst kan utnyttja dem för att sälja samma produkt.

Ett problem med naturpreparaten är att verkningsmekanismerna till stor del är okända. Exempelvis har det spekulerats i att serenoa repens (per-mixon), som består av bär från solfjäderspalmen, kan ha såväl alfablock-erande som alfareduktashämmande egenskaper. Efter en genomgång av tillgänglig forskning har det dock konstaterats att det i dagsläget inte finns något enat vetenskapligt stöd för någon av de verkningsmekanismer som föreslagits för serenoa repens [6]. Forskningen kring verkningsmekanismen hos övriga inkluderade preparat är ännu mer begränsad.

De studier som har jämfört naturläkemedel med alfablockerare eller 5-alfareduktashämmare har visat likartade effekter i båda grupperna. Dock varierar de uppskattade effektstorlekarna hos kontrollerna från

de som visats i tidigare kapitel (se Kapitel 5.2 och Kapitel 5.3), vilket påverkar resultatens pålitlighet. Då dessa resultat delvis skiljer sig från resultaten från de placebokontrollerade studierna medför det ytterligare osäkerhet till bedömningen. Vidare har man i studierna som jämfört naturläkemedel med aktiv kontroll inte inkluderat några placebo-grupper. Det hade varit önskvärt eftersom det finns risk att de registrerade effekterna i båda grupper är ett resultat av förväntan. Mot denna bakgrund, samt med tanke på att varje preparat endast är studerat i ett fåtal placebokontrollerade studier med förhållandevis få patienter, kan inte några säkra slutsatser dras gällande deras effektivitet och säkerhet.

Studierna som behandlar β -sitosteroler visar en genomsnittlig effekt av sitosteroler av betydande storlek [1,17]. Detta trots en försiktig värdering av resultatet i en av studierna. En potentiell felkälla är att naturläkemedel vanligen är bittra i smaken, vilket skulle kunna äventyra blindningen. I några av studierna har dock hänsyn tagits till detta. Placeboeffekten var också relativt stor, vilket skulle kunna tyda på metodfel i mätningen eller viss selektion i patientunderlaget. Vidare kan konstateras att β -sitosterol är en av många växtsteroler som ingår i övriga preparat, varför del av dessa effekter borde ses även där. Intressant att notera är att halten av β -sitosteroler i en normal portion kolesterolsänkande margarin överstiger den som använts i studierna [3].

Serenoa repens är det mest studerade av alla naturläkemedel som använts vid BPH. Det stora flertalet studier är dock små och av låg kvalitet och har därför inte inkluderats i denna litteraturgenomgång. I den inkluderade placebokontrollerade studien på *serenoa repens* visades ingen skillnad jämfört med placebo. I en metaanalys, där även en opublicerad placebokontrollerad studie ingick [21], sågs inte heller någon effekt av preparatet [23].

De två studier som undersökt *urtica* eller nässelextrakt är delvis motsäggande [18,19]. I den ena studien rapporterades en mycket stor effekt, som delvis förklaras av att placebosvaret var mycket litet [18]. Den andra studien, som bedömts ha likvärdig kvalitet, redovisade istället en betydande placeboeffekt [19]. När det gäller kombinationen av *serenoa repens* och *urtica* är resultaten också delvis motsäggande i relation till resultaten för

urtica enbart. Även om en interaktion mellan preparaten inte kan uteslutas är det svårförklarat att tillägg av ytterligare en substans kraftigt reducerar effekten av urtica.

Fyra naturläkemedel har varit föremål för metaanalyser i en Cochrane-översikt. *Serenoa repens* [23], β -sitosterol [5] och cernitin [24] är inkluderade i översikten, det senare dock endast som del av kombinationspreparat. *Pygeum africanum* har inte inkluderats då inga studier uppfyllde inklusionskriterierna [25]. Jämfört med den aktuella litteraturomgången har man i Cochrane-översikten tillämpat mindre stränga inklusionskriterier och därmed också inkluderat fler studier. Trots dessa skillnader i upplägg är dock slutsatserna gällande behandling med naturläkemedel vid LUTS/BPH i stort överensstämmande.

Referenser

1. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T, Aeikens B, Albrecht J, et al. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of (beta)-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 1995;345:1529-1532.
2. Lowe FC. Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:71-6; discussion 76-7.
3. Weststrate JA, Meijer GW. Plant sterol-enriched margarines and reduction of plasma total- and LDL-cholesterol concentrations in normocholesterolaemic and mildly hypercholesterolaemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:334-43.
4. Duester KC. Avocado fruit is a rich source of beta-sitosterol. *J Am Diet Assoc* 2001;101:404-5.
5. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001043.
6. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792-9.
7. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine* 2006;354:557-566.
8. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schlafke S, Medvedev A, Avdeichuk J, et al. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms-a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol* 2005;23:139-46.
9. Preuss HG, Marcusen C, Regan J, Klimberg IW, Welebir TA, Jones WA. Randomized trial of a combination of natural products (cernitin, saw palmetto, B-sitosterol, vitamin E) on symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH). *International Urology and Nephrology* 2001;33:217-225.
10. Bach D. Placebo-controlled long-term therapy study with pumpkin seed extract in benign prostate hyperplasia associated micturition complaints original (non-english) title placebokontrollierte langzeittherapiestudie mit kurbis-samenextrakt bei bph-bedingten miktionsbeschwerden. *Urologe - Ausgabe B* 2000;40:437-443.
11. Sökeland J, Albrecht J. [Combination of Sabal and Urtica extract vs. finasteride in benign prostatic hyperplasia (Aiken stages I to II). Comparison of therapeutic effectiveness in a one year double-blind study]. *Urologe A* 1997;36:327-33.
12. Engelmann U, Walther C, Bondarenko B, Funk P, Schlafke S. Efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneimittelforschung* 2006;56:222-9.
13. Glemain P, Coulange C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G. [Tamsulosin with or without Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial]. *Prog Urol* 2002;12:395-403; discussion 404.
14. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC,

- et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an (alpha)-blocker (tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: A 1-year randomized international study. *European Urology* 2002;41:497-507.
15. Debruyne F, Boyle P, Calais da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, et al. [Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients--PERMAL study subset analysis]. *Prog Urol* 2004;14:326-31.
16. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate*. 1996;29:231-40; discussion 241-2.
17. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of (beta)-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *British Journal of Urology* 1997;80:427-432.
18. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5:1-11.
19. Schneider T, Rubben H. [Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months]. *Urologe A* 2004;43:302-6.
20. Berges RR, Kassen A, Senge T. Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU Int*. 2000;85:842-6.
21. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;93:751-6.
22. Lopatkin N, Sivkov A, Schlafke S, Funk P, Medvedev A, Engelman U. Efficacy and safety of a combination of *Sabal* and *Urtica* extract in lower urinary tract symptoms - Long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *International Urology and Nephrology* 2007;39:1137-1146.
23. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001423.
24. Wilt T, Mac Donald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. *Cernilton* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001042.
25. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001044.

6. Kirurgisk behandling

6.1 Inledning

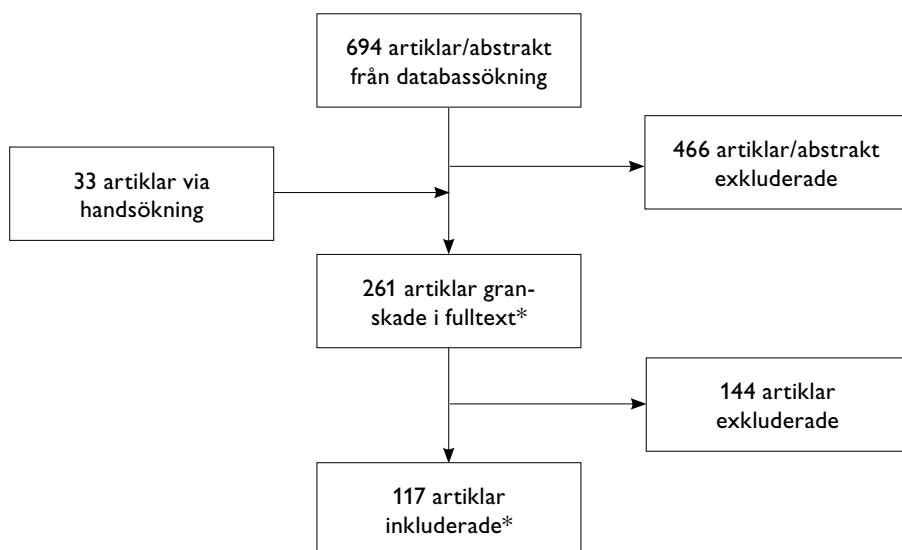
Transuretral resektion av prostata (TURP) betraktas sedan många år som "gold standard" vid kirurgisk behandling av godartad prostataförstoring (BPH). Metoden utvecklades i USA redan på 1920-talet men det skulle dröja fram till introduktionen av det fiberoptiska ljuset och stavoptiken på 1970-talet innan TURP, med sin lägre grad av invasivitet och sin lägre komplikationsfrekvens i allt väsentligt, kom att ersätta den öppna adenomenukleation.

Under senare år har tillkomsten av läkemedelsbehandling och utvecklandet av skonsammare kirurgiska metoder medfört att TURP-frekvensen minskat. En annan bidragande faktor är säkert också införandet av riktlinjer. Amerikanska "BPH Guideline Panel" publicerade 1994, på initiativ av kongressen, utrednings- och behandlingsrekommendationer. Man föreslog att män med minimala symtom skulle erbjudas uppföljning i stället för operation. Vid mer uttalade symtom och då kirurgi kunde bli aktuell föreslogs att patienten, genom information om för- och nackdelar med behandling, aktivt skulle medverka i beslutsprocessen. Den snabba ökningen av kirurgisk behandling vid lokaliserad prostatacancer kan också ha inneburit en undanträngning av behandling för en godartad sjukdom i samma organ. Detta har också ökat efterfrågan på behandlingar för BPH som kan ske i dagkirurgi.

Nya kirurgiska metoder jämförs med TURP avseende effekt, komplikationer och kostnader. TURP anses generellt ge mycket god symptomlindring med en begränsad risk för allvarliga komplikationer som blödning och TUR-syndrom (konfusion, illamående, kräkning, hypertension, bradykardi och synrubbning som en följd av resorption av spolvätska under operationen).

Det finns metodproblem vid utvärdering av kirurgisk behandling. Ett exempel är svårigheter med blindning, ett annat är tekniskt utförande. I

en studie där såväl deltagare som prövare är medvetna om vilken behandling som varit aktuell, kan en förväntanseffekt påverka resultatet. Detta gäller möjligen särskilt för effekter avseende patientupplevelser som symptom eller livskvalitet. Därutöver är TURP, liksom övriga kirurgiska behandlingar, ofullständigt standardiserade. Resultaten kan därför i olika omfattning också spegla faktorer som operatörens skicklighet, anestesi-kvaliteten och vårdstandarderna i samband med operationen. Särskilt kan detta vara fallet i randomiserade studier där handläggningen sannolikt är mer optimal än i rutinsjukvård. Andra faktorer som kan vara av betydelse är exempelvis selektions- och publikationsbias. En risk för selektionsbias är främst aktuell vid observationsstudier där experiment- och jämförelsegrup-perna kan skilja sig systematiskt från varandra i viktiga avseenden som kan påverka utfallet. Publikationsbias innebär att studier med negativa resultat mer sällan publiceras, vilket kan få till följd att resultatet blir snedvridet



Figur 6.1.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier. Angivet antal artiklar/abstrakt från databassökning avser antal efter exklusion av dupli-kat. Antalet artiklar och träffar stämmer inte överens pga att data från vissa av studierna har använts i flera avsnitt (markerade med *). För kortfattade flödes-scheman över urval av studier för de olika kirurgiska metoderna, se respektive avsnitt. Använda söktermer och strategier redovisas separat.

vid en samlad bedömning. Pga den ökade risken för bias har avdrag med 1 poäng för bristande studiekvalitet i allmänhet gjorts i evidensgraderingen. I vår genomgång har vi som nämnts valt att jämföra nya kirurgiska metoder med TURP. I Kapitel 6.2 har resultaten från TURP-grupperna från samtliga identifierade randomiserade kontrollerade studier sammanvägts för att få en uppskattning av den genomsnittliga effekten av metoden. En fördel med detta angreppssätt är att risken för selektionbias sannolikt är relativt låg. Vid evidensgraderingen har dock studierna, trots att de var randomiserade, betraktats som observationella (före–efterstudier). Samma angreppssätt har använts också i Kapitel 6.3.

Genomgången baseras på en systematisk litteratursökning för tiden januari 1975 och fram t o m november 2008. En uppdaterad sökning har också gjorts för tiden från november 2008 och fram t o m december 2010. I de fall väsentlig information har tillkommit vid granskningen av nytillkomna studier finns ett tillägg i slutet av varje delkapitel.

6.2 Transuretral resektion av prostata med monopolär teknik (monopolär TURP)

6.2.1 Evidensgraderade resultat

- TURP lindrar symtomen påtagligt. IPSS (international prostate symptom score) förbättras med cirka 16 poäng, i medeltal från cirka 21 till 5 poäng (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Det maximala urinflödet ökar kraftigt efter TURP. Förbättringen är cirka 12 ml/s, i medeltal från cirka 8 till 20 ml/s (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- TURP lindrar patientens besvär. Besvärsgraden minskar med cirka 3 poäng, i medeltal från cirka 4 till 1 poäng (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Retrograd ejakulation efter TURP är vanligt, och förekommer hos 42–86 procent av de opererade (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Risken för TUR-syndrom är cirka 1 procent (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Den perioperativa mortaliteten (30 dagar) vid TURP är mindre än 1 procent (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Minst 86 procent av patienterna med kvarkateter (KAD) pga kronisk urinstämma och BPO blir kateterfria efter TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Risken för omoperation pga uretrastriktur och blåshalsskleros är mindre än 3 respektive 1,5 procent (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○). Det går däremot inte att bedöma risken för omoperation pga blödning eller kvarvarande prostatavävnad (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Risken för bestående urinläckage pga skada på slutmuskeln är mindre än 0,5 procent (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att avgöra om erektil funktion påverkas efter TURP (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○). Frekvensen av erektil dysfunktion tycks vara ungefär lika före som efter operation.

6.2.2 Inledning

Transuretral resektion av prostata (TURP) med monopolär teknik anses vara dagens ”gold standard” för kirurgisk behandling av godartad prostataförstoring. Tekniken har utvecklats betydligt sedan de första rapporterna under 1920-talet genom förbättring av diatermitekniken, utveckling av optiken och möjligheten att placera ljuskällan utanför patienten. Under senare år har bättre utbildning av urologer möjliggjorts genom videoendoskopisk teknik samt ytterligare förbättring skett av diatermiapparaturen och därmed den elektriska skär- och koagulationsströmmens egenskaper. Riskerna förknippade med absorption av elektrolytfri spolvätska är kända och metoder för att förebygga eller följa absorption av spolvätska har utvecklats. En minskning av infektionskomplikationer har skett och anestesiens utveckling har gjort ingreppet säkrare. Lim, Rassweiler samt Wendt-Nordahl jämförde komplikationer och resultat av TURP under tre tidsperioder och konkluderade att morbiditeten vid TURP successivt minskat vilket tyder på ökad förtrogenhet med metoden och/eller metodförbättringar [1–3].

6.2.3 Frågeställningar

Huvudsyftet med litteraturgenomgången är att värdera funktionella resultat, biverkningar och risk för ombehandling.

- Vilka funktionella resultat ger TURP gällande symtomlindring mätt med IPSS, livskvalitet värderad med besvärfråga samt maximalt urinflöde ($Q_{\max}$)?
- Vilka komplikationer och biverkningar ger metoden (inklusive påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation)?
- Hur påverkas graden av avflödeshinder från urinblåsan och, för män med kvarkateter, hur stor andel kan bli kateterfria efter behandling?
- Hur stora vårdresurser samt operations- och vårdtider föreligger vid TURP?
- Hur stor är den långsiktiga risken för förnyad behandling eller omoperation?
- Vilken patientgrupp har bäst nytta av metoden?

6.2.4 Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier publicerade från år 2000 med monopolär TURP i ena studiegruppen har inkluderats. Fullängdsartiklar på engelska, tyska eller något skandinaviskt språk har tagits med. De randomiserade studierna ska ha lägst 12 månaders uppföljningstid och innefatta minst 100 patienter. Bortfallet ska vara högst 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats. Sökning har också skett efter större kohortstudier publicerade efter år 2000 med beskrivning av perioperativt förlopp eller lång uppföljning med syfte att belysa risken för komplikationer och ombehandling samt för att belysa effekten vid operation av patienter med KAD.

6.2.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

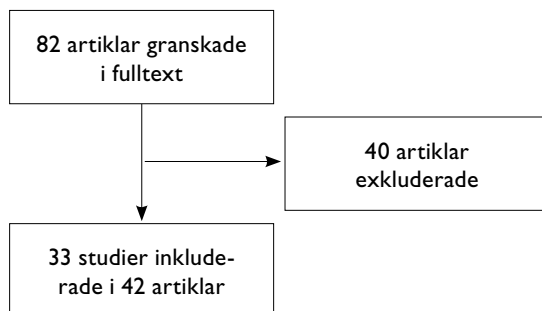
Tjugo randomiserade kontrollerade studier samt 13 kohortstudier uppfyllde kriterierna. Den experimentella metod mot vilken TURP värderades framgår av Tabell 6.2.1. Flera av studierna saknade besvärfråga och i några angavs inte åldern på patientgruppen eller prostatastorlek.

Nio kohortstudier som gav en bild av perioperativa data och i vissa fall långtidsresultat identifierades (Tabell 6.2.1). Några studier hade mer begränsade frågeställningar. Thomas mätte den urodynamiska effekten i genomsnitt 13 år efter TURP och värderade utfallet i relation till urodynamiska parametrar [4]. Två studier kartlade sexuell funktion före och efter TURP [5,6]. En studie jämförde resultat vid TURP för körtlar mindre än 70 ml respektive körtlar på 70–150 ml (Tabell 6.2.2) [7].

6.2.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i samtliga studier. Det framgår dock sällan hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- eller exklusionskriterierna inte uppfyllts och inte heller hur många potentiellt valbara patienter som exkluderats.



Figur 6.2.1 Flödesschema över urvalet av studier som utvärderat TURP och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

Sammanlagt har 1 215 patienter inkluderats i studiernas TURP-grupp. Endast 34 av dessa angavs ha KAD. En randomiserad kontrollerad studie som uteslöts pga kort uppföljningstid inkluderade enbart patienter med KAD, men diskuteras gällande metodens effekt vid operation av patienter med KAD [8]. Genomsnittsåldern i studierna var $64,1 \pm 6,8$ år vid inklusion. Vissa studier hade begränsningar av prostatastorlek (se Tabell 6.2.1). I hela materialet var prostatavolymerna i genomsnitt $48,1 \pm 15,1$ ml. Patienterna hade måttliga till svåra symtom som mätt med IPSS och antal IPSS-poäng före behandling var i genomsnitt $21,3 \pm 6,3$. $Q_{\max}$ genomfördes då patienterna kunde miktera och var i medeltal $7,8 \pm 3,9$ ml/sekund. Tryck-flödesmätning genomfördes före och efter i sju av de inkluderade studierna, motsvarande totalt 421 patienter.

Metoder

Alla operationer har använt konventionell teknik vid transuretral resektion. Flertalet använder resektoskop med omkretsen 26–27 Ch (mm). I endast ett fåtal fall har metoder för att följa eller begränsa spolvätskeresorption använts.

Studiekvalitet

Flertalet studier bedömdes ha medelhög kvalitet. Kommentarer om studiernas upplägg och hur de redovisats framgår av Tabell 6.2.1.

Effektmått

IPSS och $Q_{\max}$ redovisades i alla inkluderade studier. Endast omkring hälften av studierna använde besvärssfrågan i IPSS som mått på sjukdomsspecifika besvär. Komplikationer och vårddata angavs i vissa av studierna som sekundära effektmått, medan det i andra saknades beskrivningar av systematisk insamling av dessa data. Gällande sexuell funktion saknade flera studier värdering av funktionen före operation.

Tabell 6.2.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier med monopolär TURP i ena studiegruppen. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier uppdelat på studiemetod finns i Bilaga 1.

Författare, år, referens, land (+ delpublication)	Totalt antal patienter (antal TURP)	Studiemetod Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Gilling et al, 2000 [9], Nya Zeeland Singelcenter	120 (59)	HoLRP 24 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postoperativt, prostatavolym <100 ml, ej KAD
Floratos et al, 2001 [10], Nederländerna Singelcenter (Francisca, 1999; de la Rosette, 2003 kostnadsanalys [11,12])	147 (66)	TUMT 33 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postoperativt, sexuell funktion pre- och postoperativt, prostatavolym >30 ml, en operatör
Helke et al, 2001 [13], Tyskland Singelcenter	185 (92)	Transuretral vaporisation 12 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall ej redovisat, ej KAD, 5 operatörer
Gupta et al, 2002 [14], Indien Singelcenter	100 (50)	Transuretral vaporisation 12 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall ej redovisat, prostatavolym >40 ml, flera operatörer

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.2.1 fortsättning

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Totalt antal patienter (antal TURP)	Studiemetod Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Tkocz et al, 2002 [15], Polen Singelcenter	100 (50)	TUIP 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postoperativt, prostatavolym <30 ml, antal operatörer ej angivet
Shingleton et al, 2002 [16], USA Singelcenter	100 (50)	Green laser 36 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall delvis redovisat, flera operatörer
Planz et al, 2003 [17], Österrike Multicenter	105 (49)	VLAP + miniTURP 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall delvis redovisat, 2 operatörer
Hammadeh et al, 2003 [18], Storbritannien Singelcenter (Hammadeh 1998a,b, 2000 [19–21])	104 (52)	TUVP 60 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej redovisat
van Melick et al, 2003 [22], Nederländerna Singelcenter (van Melick, 2002 [23])	141 (50)	Kontaktlaser, TUVP (3 armar) 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, powerberäkning gjord, tryck-flödesmätning pre- och postoperativt, prostatavolym 20–65 ml, antal operatörer ej angivet
Hill et al, 2004 [24], USA Multicenter	121 (56)	TUNA 60 månader	Medelhög–hög Randomisering väl beskriven, powerberäkning gjord, sexuell funktion pre- och postoperativt, prostatavolym 20–75 ml, ej förstörad tertiuslob, flera operatörer
D'Addessi et al, 2005 [25], Italien Singelcenter	103 (52)	Thickloop, (kombination TUVP/TURP) 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, en operatör

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.2.1 fortsättning

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Totalt antal patienter (antal TURP)	Studiemetod Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Agrawal et al, 2005 [26], Indien Singelcenter	161 (80)	Hemiresektion 12 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall redovisat, prostatavolym >50 ml, en operatör
Tefekli et al, 2005 [27], Turkiet Singelcenter	101 (47)	Bipolär TURP 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, 13 patienter med KAD, 2 operatörer
Gupta et al, 2006 [28], Indien Singelcenter	150 (50)	TUVP, HoLEP (3 grupper) 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, prostatavolym >40 ml, flera operatörer
Rigatti et al, 2006 [29], Italien Multicenter (Briganti, 2006; Montorsi 2004 [30,31])	100 (48)	HoLEP 12 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall ej redovisat, tryckflödesmätning pre- och postoperativt, sexuell funktion mätt pre- och postoperativt, prostatavolym <100 ml, flera operatörer
Mattiasson et al, 2007 [32], Sverige Multicenter (Wagrell, 2002, 2004 [33,34])	154 (46)	TUMT 60 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, prostatavolym 30–100 ml, flera operatörer
Erturhan et al, 2007 [35], Turkiet Singelcenter	240 (120)	Bipolär TURP 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, sexuell funktion mätt pre- och postoperativt, antal operatörer ej angivet
Ho et al, 2007 [36], Singapore Singelcenter	100 (50)	Bipolär TURP 12 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall ej redovisat, 21 patienter med KAD, 2 operatörer

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.2.1 fortsättning

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Totalt antal patienter (antal TURP)	Studiemetod Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Ahyai et al, 2007 [37], Tyskland Singelcenter (Kuntz, 2004 [38])	200 (100)	HoLEP 36 månader	Medelhög Randomisering delvis beskriven, bortfall redovisat, powerberäkning gjord, tryck-flödesmätning pre- och postoperativt, sexuell funktion mätt pre- och postoperativt, prostatavolym <100 ml, antal operatörer ej angivet
Xia et al, 2008 [39], Kina Singelcenter	100 (48)	Thuliumlaser enukleation av prostata 12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postoperativt, sexuell funktion mätt pre- och postoperativt, prostatavolym <100 ml, ej KAD, antal operatörer ej angivet

Tabell 6.2.2 Sammanfattning av kohortstudier som beskriver resultat av TURP.

Författare, år, referens, land	Antal patienter	Observationstid	Studiekvalitet Kommentarer
van Melick et al, 2003 [22], Nederländerna	141, varav 50 TURP	7 år	Medelhög Långtidsuppföljning av randomiserad studie med tre armar. Operationer 1996–2001
Varkarakis et al, 2004 [40], Grekland	577	10 år	Medelhög Alla operationer vid en klinik mellan 1988 och 1991, långtidsresultat
Lim et al, 2004 [1], Singapore	283	18 månader	Medelhög Jämför resultat under fyra tidsperioder. Angivna patienter opererade sent 1990-tal
Madersbacher et al, 2005 [41], Österrike	20 671	8 år	Medelhög Inkluderar alla operationer i Österrike mellan 1992 och 1996, långtidsuppföljning

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.2.2 fortsättning

Författare, år, referens, land	Antal patienter	Observations-tid	Studiekvalitet Kommentarer
Rassweiler et al, 2006 [2], Tyskland	7 707	30 dagar	Medelhög Sammanställer material från tre tidsperioder. Ingår ett tyskt material från 1993 som ej publicerats på annan plats, perioperativa data
Wendt-Nordahl et al, 2007 [3], Tyskland	550	30 dagar	Medelhög Perioperativa data, operationer efter 1997. Data finns för patienter med KAD
Reich et al, 2008 [42], Tyskland	10 654	30 dagar	Medelhög Perioperativa data, operationer 2002–2003, prospektiv studie. Data finns för patienter med KAD
Zepnick et al, 2008 [43], Tyskland	1 015	30 dagar	Medelhög Perioperativa data, operationer 2000–2007. Data finns för patienter med KAD
Mishriki et al, 2008 [44], Storbritannien	280	12 år	Medelhög Alla operationer vid en klinik 1993–1994, långtidsuppföljning
Muzzonigro et al, 2004 [7], Italien	57 + 56	1 år	Jämför resultat vid körtelstorlek <70 ml, respektive mellan 70 och 150 ml
Thomas et al, 2005 [4], Storbritannien	217	13 år	Medelhög Efterundersökning av en grupp patienter som opererats, alla operationer vid en klinik mellan 1972 och 1986, långtidsuppföljning med urodynamisk utredning
Poulakis et al, 2006 [6], Tyskland	522	6 månader	Medelhög Värderar påverkan på sexuell funktion
Muntener et al, 2007 [5], Schweiz	1 014	4 månader	Medelhög Värderar påverkan på sexuell funktion

Tabell 6.2.3 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier före och efter behandling med monopolär TURP. Enbart data för patienter som behandlats med TURP redovisas i tabellen. Vid evidensgraderingen har studierna betraktats som observationella (före–efterstudier).

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 12 månader	1 215 (20)	21,3 (17–26,6)
Maxflöde (ml/s) 12 månader	1 215 (20)	7,8 (4,5–11)
Besvär 12 månader	539 (9)	4,0 (3–4,7)

6.2.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

TURP lindrar symtomen påtagligt med en genomsnittlig förbättring av IPSS på cirka 16 poäng. Efter TURP förbättras det maximala urinflödet tydligt med en genomsnittlig ökning på cirka 12 ml/s och patientens besvärsgrad minskar med cirka 3 IPSS-poäng. Förbättringen kvarstår i minst 12 månader.

Vårdkonsumtion

Operationstiden varierar med prostatas storlek och erfarenheten hos operatören. I de randomiserade studierna var den genomsnittliga operationstiden 50–70 minuter med variationsvidd på 20–130 minuter. Katekertiden angavs i vissa studier och denna tid är relaterad till vårdtid. I flertalet studier fanns dock inget strukturerat beslutsunderlag för avlägsnande av kateter, vilket sannolikt betyder att lokala traditioner spelat stor roll. I genomsnitt var katetertiden 24–87 timmar.

Komplikationer och biverkningar

Mortaliteten vid TURP är låg. Inget perioperativt dödsfall som är relaterat till operationen finns beskrivet i de randomiserade studierna. En studie har ofullständig redovisning av vanliga komplikationer [15].

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektstorlek	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
5,3 (3,8–7,8)	16	Starkt ⊕⊕⊕⊕	+2 för mycket stor effekt
19,9 (15,2–27,7)	12,1	Starkt ⊕⊕⊕⊕	+2 för mycket stor effekt
1,1 (0,6–1,6)	2,9	Starkt ⊕⊕⊕⊕	+2 för mycket stor effekt

Inkontinens förekommer i stor utsträckning hos män med LUTS före operationen och särskilt initialt efter operationen. Den specifika inkontinens som operationen kan ge är sfinkterskada, men i flertalet studier var denna typ av inkontinens inte särredovisad. För att skatta incidensen av postoperativ inkontinens behövs studier med validerade frågeformulär och för att säkerställa bakgrunden till urinläckaget krävs vanligen omfattande utredning. Bestående inkontinens (över 6 månader) efter TURP och som beskrivits som ansträngningsinkontinens eller total inkontinens beror sannolikt på sfinkterskada. I studien av Rassweiler och medarbetare rapporterades mindre än 0,5 procent bero på sfinkterskada [2]. Risken i de randomiserade studierna är cirka 0,5 procent och eftersom validerade metoder för att utvärdera incidensen och orsaken till inkontinensen ej använts får detta bedömas vara en miniminivå.

TUR-syndrom, orsakat av resorption av elektrolytfri spolvätska, är ovanligt. Högst cirka 1 procent av patienterna drabbas.

Tabell 6.2.4 Sammanfattning av förekomst av biverkningar, komplikationer eller andra oönskade händelser efter behandling med monopolär TURP i randomiserade kontrollerade studier (RCT) och observationsstudier (OS). För evidensgradering har de randomiserade kontrollerade studierna betraktats som observationella (före–efterstudier).

Effektmått	Antal patienter (antal studier och studietyp)
Omoperation pga blödning	1 170 (19 RCT)
TUR-syndrom	1 170 (19 RCT) 18 429 (4 OS)
Mortalitet oavsett orsak	1 220 (20 RCT) 9 272 (3 OS)
Möjlighet att bli fri från KAD vid kronisk retention	49 (1 RCT) 3 477 (3 OS)
Risk för reoperation pga uretrastriktur	1 170 (19 RCT) 577 (1 OS)
Risk för reoperation pga blåshalsskleros	1 170 (19 RCT) 577 (1 OS)
Risk för reoperation pga kvarvarande obstruktion (BPO)	1 170 (19 RCT) 21 248 (2 OS)
Risk för inkontinens pga sfinkterskada	1 027 (17 RCT)
Risk för retrograd ejakulation	438 (6 RCT)
Påverkan på erektil funktion	438 (6 RCT)

Förekomst i antal fall och/eller procent	Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
11 (0,9%)	9	Otillräckligt ⊕○○○	–1 precision
12 (1,0%) 0,8–1,6%	10 8–16	Begränsat ⊕⊕○○	
0	0	Begränsat ⊕⊕○○	
0,1–0,7%	1–7		
86%	86	Begränsat ⊕⊕○○	
88–97%	88–97		
45 (2,9%)	29	Begränsat ⊕⊕○○	
1,7%	17		
17 (1,5%)	15	Begränsat ⊕⊕○○	
1,4%	14		
17 (1,5%)	15	Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet
1,9–7,4%	19–74 (efter 8–10 år)		Sannolikt under- skattning i RCT pga kort uppföljning
0,5%	5	Begränsat ⊕⊕○○	
62% (42–86%)	620	Måttligt ⊕⊕⊕○	+1 för stor effekt
0–18%		Otillräckligt ⊕○○○	–1 samstämmighet Stor spridning, vissa patienter förbättrade

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Sex randomiserade studier har värderat sexuell funktion pre- och postoperativt. Andelen patienter med försämrad erektion preoperativt var hög, 22–52 procent. Både förbättring och försämring påvisades efter operationen, i en studie blev 19 procent förbättrade [9]. Andelen retrograd ejakulation var hög postoperativt, 42–86 procent. Detta beror på att metoden innebär att blåshalsen och därmed den inre uretrasfinktern avlägsnas (resekeras). I en kohortstudie med 1 014 patienter ökade andelen män med fungerande erektion från 37,5 till 40,4 procent samtidigt som bortfallet av erektion ökade från 3,8 till 6,3 procent [5]. I studien av Poulakis och medarbetare rapporterades 523 patienter som värderades pre- och postoperativt [6]. Andelen med svår erektile dysfunktion ökade från 5,9 till 7,8 procent och andelen med medelsvåra besvär från 6,9 till 8 procent vid uppföljning sex månader postoperativt. Andelen som rapporterade helt normal erektile funktion sjönk från 35,1 till 23,2 procent. Diabetes mellitus och kapselperforation vid operationen var oberoende riskfaktorer för försämring.

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kronisk KAD

I sju studier gjordes tryck-flödesmätning pre- och postoperativt. Uretraresistens värderad med Schäfers teknik minskade påtagligt, från LinPURR 3–4 till 0,8–2. I studien av Thomas och medarbetare efterundersöktes 137 män som undergått TURP 13 år tidigare i genomsnitt. Graden av obstruktion mätt med "bladder output obstruction index" sjönk från i genomsnitt 85 till 21 [4].

Endast ett fåtal patienter med kronisk retention och KAD ingår i de randomiserade studierna, varför dessa ej kan beskriva resultat i form av kateterfrihet för denna patientgrupp. I studien av Schelin och medarbetare randomiserades enbart patienter med KAD i en jämförelse mellan TURP/öppen operation och TUMT och med sex månaders uppföljning [8]. I kohortstudierna var en stor andel patienter kateterbärare. Slutsatsen av dessa är att TURP leder till att merparten av patienter med KAD blir kateterfria och metoden uppfattas allmänt som standardmetod för denna patientgrupp.

Långtidsresultat

I studien av Mishriki och medarbetare följdes patienterna upp 12 år efter TURP [44]. Bortfallet var stort, omkring 40 procent var avlidna och cirka 15 procent svarade inte på enkäten. En lätt försämring av $Q_{\max}$ från 19 till 17 ml/s och ökning av AUA-poäng från i medeltal 6,4 till 8,5 poäng observerades. I studien av Varakarakis och medarbetare kunde 55 procent av 1 211 patienter följas i tio år med fokus på behov av omoperation, redovisat ovan i tabell [40].

I studien av Thomas och medarbetare inbjöds patienter som initialt genomgått urodynamisk utredning till en förnyad undersökning [4]. Av 640 patienter som fortfarande levde kunde 217 efterundersökas i genomsnitt 13 år efter sin TURP-operation. Huvuddelen av de patienter som hade kvarstående måttliga till svåra besvär visade sig ha underaktiv detrusor preoperativt. En mindre del (17,5 procent) av patienter med kvarstående besvär hade obstruktion. I studien av van Melick och medarbetare efterundersöktes patienter som deltagit i en randomiserad studie efter 4–7 år (genomsnittlig uppföljning 4,3 år) [22]. En långsam försämring skedde över tid i IPSS, $Q_{\max}$ och besvär som var likvärdiga med den åldersrelaterade försämring som setts i befolkningsstudier. Efter i genomsnitt 10,1 års uppföljning hade tre patienter av 50 ursprungliga patienter omopererats pga BPH, två pga uretrastriktur och en tömde blåsan med ren intermittent kateterisering [45].

Vilka patienter lämpar sig för metoden?

För mycket stora prostatakörtlar (över 80–100 ml) tillämpas i allmänhet öppen operation. En kohortstudie rapporterade konsekutiva patienter som opererats med TURP och där utfallet vid prostatavolym mindre än 70 ml respektive 70–150 ml jämfördes [7]. De funktionella resultaten var jämförbara och antalet komplikationer skilde sig inte signifikant. Begränsningen av prostatastorleken grundar sig på att peroperativ blödning är relaterad till operationstid och därmed till prostatastorlek och även att risken för TUR-syndrom ökar med ökande operationstid.

6.2.8 Diskussion

Eftersom TURP bedöms vara referensmetod vid kirurgisk behandling av BPH har vi i detta kapitel sammanställt resultaten från senare års randomiserade studier där TURP utgjort en av studiegrupperna.

TURP används vanligen för prostatastorlekar mindre än 80–100 gram, medan större körtlar har opererats öppet. Gränsen är dock operatörsberoende. Det har hävdats att bipolär TURP, som sker med koksalt som spolvätska, tillåter transuretral operation av större körtlar, men detta är ännu inte visat.

Flera studier har jämfört TURP-metoden under olika tidsperioder och påvisat successivt minskande morbiditet, vilket tyder på att metoden fortfarande är under utveckling [1–3]. Förbättring av strömgenerator, bättre kunskap om TUR-syndrom och infektiösa komplikationer samt förbättrad utbildning genom video-TURP anges vara viktiga faktorer. Mortalitet, transfusionsbehov och TUR-syndrom tycks ha minskat. Risken för sfinkterskada och därmed bestående total inkontinens eller stressinkontinens har minskat till mindre än 0,5 procent genom större förtrogenhet med metoden [2]. Fortfarande är dock blåshalsstriktur och uretrastriktur problematiska komplikationer. Blåshalskleros är vanligare vid TURP av en liten prostata och för denna patientgrupp anges TUIP eller en kombination av TURP och TUIP vara bättre [46]. Risken för uretrastriktur har relaterats till det transuretrala instrumentets omkrets, men uppfattas också som en komplikation till läckströmmar längs med instrumentet.

Den funktionella förbättringen är påtaglig och ett avflödeshinder i prostatanivå kan oftast helt elimineras. Resultaten är bestående under lång tid och endast öppen operation för behandling av avflödeshinder från blåsan har liknande långtidsresultat. Den försämring som sakta tycks ske bedöms vara åldersrelaterad. Försämrade erektil funktion har tidigare angetts vara vanlig efter TURP. Möjligen finns en viss försämring på gruppnivå, men vissa studier tyder snarast på en förbättring efter operation. Förmodligen föreligger en förbättring för vissa patienter och en försämring för andra. Retrograd ejakulation är vanlig efter TURP och risken har angetts till omkring 75 procent.

Den långsiktiga omoperationsrisken pga kvarvarande körtelvävnad (adenom) anges lägre efter TURP än efter flertalet av de nya låginvasiva metoderna, men är högre än efter öppen adenomenukleation [41]. Kvarstående besvär vid uppföljning lång tid efter TURP förefaller i större utsträckning bero på svag blåsmuskel (detrusor) än på kvarstående hinder (obstruktion) [4]. Viss försämring av blåstömningen noteras vid lång uppföljning, men denna tillskrivs vanligen faktorer som är relaterade till åldrande.

Studier som tillkommit efter november 2008

Flera randomiserade och kontrollerade studier med TURP som jämförelsemetod har tillkommit sedan det ursprungliga manuskriptet skrevs. Dessa finns redovisade i respektive delkapitel. Slutsatserna i detta delkapitel har inte påverkats av de nytillkomna studierna.

Referenser

1. Lim KB, Wong MY, Foo KT. Transurethral resection of prostate (TURP) through the decades--a comparison of results over the last thirty years in a single institution in Asia. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:775-9.
2. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50:969-79; discussion 980.
3. Wendt-Nordahl G, Bucher B, Hacker A, Knoll T, Alken P, Michel MS. Improvement in mortality and morbidity in transurethral resection of the prostate over 17 years in a single center. *J Endourol* 2007;21:1081-7.
4. Thomas AW, Cannon A, Bartlett E, Ellis-Jones J, Abrams P. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2005;174:1887-91.
5. Muntener M, Aellig S, Kuettel R, Gehrlach C, Sulser T, Strebel RT. Sexual function after transurethral resection of the prostate (TURP): results of an independent prospective multicentre assessment of outcome. *Eur Urol* 2007;52:510-5.
6. Poulakis V, Ferakis N, Witzsch U, de Vries R, Becht E. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: results from a center with over 500 patients. *Asian J Androl* 2006;8:69-74.
7. Muzzonigro G, Milanese G, Minardi D, Yehia M, Galosi AB, Dellabella M. Safety and efficacy of transurethral resection of prostate glands up to 150 ml: a prospective comparative study with 1 year of followup. *J Urol* 2004;172:611-5.
8. Schelin S, Geertsen U, Walter S, Spangberg A, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K, et al. Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. *Urology* 2006;68:795-9.
9. Gilling PJ, Kennett KM, Fraundorfer MR. Holmium laser resection v transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 2 years of follow-up. *J Endourol* 2000;14:757-60.
10. 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.
11. De La Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL, Kiemeny LA, Debruyne FM, Pilar Laguna M. Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003;92:713-8.
12. Francisca EA, d'Ancona FC, Hendriks JC, 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.
13. Helke C, Manseck A, Hakenberg OW, Wirth MP. Is transurethral vaporessection of the prostate better than stand-

ard transurethral resection? *Eur Urol* 2001;39:551-7.

14. Gupta NP, Doddamani D, Aron M, Hemal AK. Vapor resection: a good alternative to standard loop resection in the management of prostates >40 cc. *J Endourol* 2002;16:767-71.

15. Tkocz M, Praisner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 2002;21:112-6.

16. Shingleton WB, Farabaugh P, May W. Three-year follow-up of laser prostatectomy versus transurethral resection of the prostate in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2002;60:305-8.

17. Planz B, Kalem T, Sprenger C, Deix T, Djavan B, Hanke P. A prospective randomized study of combined visual laser ablation and transurethral resection of the prostate versus transurethral prostatectomy alone. *Urol Int* 2003;71:26-30.

18. Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T. 5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology* 2003;61:1166-71.

19. Hammadeh MY, Fowles GA, Singh M, Philp T. Transurethral electrovaporization of the prostate--a possible alternative to transurethral resection: a one-year follow-up of a prospective randomized trial. *Br J Urol* 1998;81:721-5.

20. Hammadeh MY, Madaan S, Singh M, Philp T. Two-year follow-up of a prospec-

tive randomised trial of electrovaporization versus resection of prostate. *Eur Urol* 1998;34:188-92.

21. Hammadeh MY, Madaan S, Singh M, Philp T. A 3-year follow-up of a prospective randomized trial comparing transurethral electrovaporization of the prostate with standard transurethral prostatectomy. *BJU Int* 2000;86:648-51.

22. van Melick HH, van Venrooij GE, Boon TA. Long-term follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy, and electrovaporization. *Urology* 2003;62:1029-34.

23. Van Melick HH, Van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: urodynamic effects. *J Urol* 2002;168:1058-62.

24. Hill B, Belville W, Bruskewitz R, Issa M, Perez-Marrero R, Roehrborn C, et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol* 2004;171:2336-40.

25. D'Addessi A, Porreca A, Foschi N, Racioppi M. Thick loop prostatectomy in the endoscopic treatment of benign prostatic hyperplasia: results of a prospective randomised study. *Urol Int* 2005;74:114-7.

26. Agrawal MS, Aron M, Goel R. Hemiresection of the prostate: short-term randomized comparison with standard transurethral resection. *J Endourol* 2005;19:868-72.

27. Tefekli A, Muslumanoglu AY, Baykal M, Binbay M, Tas A, Altunrende F. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 2005;174:1339-43.
28. Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A. Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int* 2006;97:85-9.
29. Rigatti L, Naspro R, Salonia A, Centemero A, Ghezzi M, Guazzoni G, et al. Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up? *Urology* 2006;67:1193-8.
30. Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurler R, et al. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol* 2006;175:1817-21.
31. Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, et al. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;172:1926-9.
32. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007;69:91-6; discussion 96-7.
33. Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff 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.
34. Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, et al. Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2004;64:698-702.
35. Erturhan S, Erbagci A, Seckiner I, Yagci F, Ustun A. Plasmakinetic resection of the prostate versus standard transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:97-100.
36. Ho HS, Yip SK, Lim KB, Fook S, Foo KT, Cheng CW. A prospective randomized study comparing monopolar and bipolar transurethral resection of prostate using transurethral resection in saline (TURIS) system. *Eur Urol* 2007;52:517-22.
37. Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM. Holmium Laser Enucleation versus Transurethral Resection of the Prostate: 3-Year Follow-Up Results of a Randomized Clinical Trial. *European Urology* 2007;52:1456-1464.
38. Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J Urol* 2004;172:1012-6.
39. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. Thulium laser versus standard transurethral resection of the

prostate: a randomized prospective trial. *Eur Urol* 2008;53:382-89.

40. Varkarakis J, Bartsch G, Horninger W. Long-term morbidity and mortality of transurethral prostatectomy: a 10-year follow-up. *Prostate* 2004;58:248-51.

41. Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, Rohlich M, Stancik I, Willinger M, et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005;47:499-504.

42. Reich O, Gratzke C, Bachmann A, Seitz M, Schlenker B, Hermanek P, et al. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008;180:246-9.

43. Zepnick H, Steinbach F, Schuster F. [Value of transurethral resection of the pros-

tate (TURP) for treatment of symptomatic benign prostatic obstruction (BPO): an analysis of efficiency and complications in 1015 cases]. *Aktuelle Urol* 2008;39:369-72.

44. Mishriki SF, Grimsley SJ, Nabi G, Martindale A, Cohen NP. Improved quality of life and enhanced satisfaction after TURP: prospective 12-year follow-up study. *Urology* 2008;72:322-6; discussion 326-8.

45. Hoekstra RJ, Van Melick HH, Kok ET, Ruud Bosch JL. A 10-year follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia; long-term results of a randomized controlled trial. *BJU*;106:822-6.

46. Lee YH, Chiu AW, Huang JK. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. *Urology* 2005;65:498-503; discussion 503.

6.3 Öppen operation (prostataktomi, adenomenukleation av prostata)

6.3.1 Evidensgraderade resultat

- Öppen operation lindrar symtomen påtagligt. IPSS förbättras med cirka 16 poäng, i medeltal från cirka 21 till 5 poäng (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det maximala urinflödet ökar kraftigt efter öppen operation. Förbättringen är cirka 17 ml/s, i medeltal från cirka 6 till 24 ml/s (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Besvärfråga har i de flesta studier inte ingått i utvärderingen (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Dödligheten (30 dagar) vid öppen operation är mindre än 1 procent (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att bedöma hur stor andel opererade patienter med kronisk urinstämning som blir kateterfria och inte heller risken för omoperation pga blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller kvarvarande prostatavävnad (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Risken för bestående urinläckage är låg, inget fall har rapporterats i de granskade studierna (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att avgöra om erektil funktion påverkas eller att bedöma risken för retrograd ejakulation efter öppen operation (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○). Risken för påverkan på erektion och ejakulation är dock sannolikt jämförbar med TURP.

6.3.2 Inledning

Innan TURP-metoden var i allmänt bruk var öppen adenomenukleation av prostata den huvudsakliga kirurgiska behandlingen av BPH. Olika tekniker har använts, vanligast är sannolikt att operera via urinblåsan (transvesikal adenomenukleation), där blåsan öppnas över blygdbenet (suprapubiskt). En annan variant innebär att den kirurgiska tillgången sker genom den yttre prostatakapseln, "Millins operation". Urinblåsan eller prostatakapseln nås via ett nedre medellinjesnitt. Den adenomomvandlade, centrala delen av körteln lyfts bort, huvudsakligen via trubbig dissektion. Den perifera delen av prostatakörteln lämnas kvar och därför är termen "adenomenukleation" en bättre beskrivning. Ingreppet ska

skiljas från total eller radikal prostatektomi som tillämpas vid lokaliserad prostatacancer och som syftar till att avlägsna all körtelvävnad. TURP, som har samma målsättning att avlägsna central körtelvävnad, har lägre grad av invasivitet, lägre risk för betydande blödning och kortare vårdtid. Den har därför ersatt den öppna operationen. Undantaget är de få patientfall då prostataförstoringen är mycket uttalad (vanligen över 100 ml). Vid så pass stor volym blir resektionstiden vid TURP lång med risk för betydande blödning och så kallat TUR-syndrom. Den anses därför i dessa fall vara ett sämre alternativ än öppen operation.

Kunskapen om adenomenukleation av prostata bygger till stora delar på gamla rapporter och erfarenheter från utvecklingsländer som saknar tillgång till modern TURP-teknologi. Det går därför inte utifrån dessa studier att jämföra utfallet av öppen operation med TURP. Att jämföra metoderna på ett randomiserat sätt anses i dag inte längre möjligt. Den enda randomiserade kontrollerade studie som jämfört öppen adenomenukleation och TURP är en dansk studie av äldre datum [1–3].

6.3.3 Frågeställningar

Huvudsyftet med litteraturgenomgången är att värdera funktionella resultat, biverkningar och risk för ombehandling.

- Vilka funktionella resultat ger öppen adenomenukleation gällande symtomlindring mätt med IPSS, livskvalitet värderad med maximalt urinflöde samt maximalt urinflöde (Q_{max})?
- Vilka komplikationer och biverkningar ger metoden (inkluderande påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation)?
- Hur påverkas graden av avflödeshinder från urinblåsan samt, för patienter med kateter, hur stor andel kan bli kateterfria efter behandling?
- Hur stora vårdresurser samt operations- och vårdtider föreligger vid öppen adenomenukleation?
- Hur stor är den långsiktiga risken för förnyad behandling eller omoperation?
- Vilken patientgrupp har bäst nytta av metoden?

6.3.4 Inklusionskriterier

I genomgången inkluderas randomiserade kontrollerade studier publicerade från januari 1975 till november 2008 med öppen operation för BPH i ena studiegruppen. Fullängdsartikel på engelska eller något skandinaviskt språk tas med. De randomiserade kontrollerade studierna ska ha lägst 12 månaders uppföljningstid och innefatta minst 100 patienter. Bortfallet ska vara högst 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde (Q_{max}). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats. Sökning har också skett efter större kohortstudier publicerade efter år 2000 och med lång uppföljning med syfte att belysa risken för komplikationer och ombehandling samt för att belysa effekten vid operation av patienter med kateter.

6.3.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

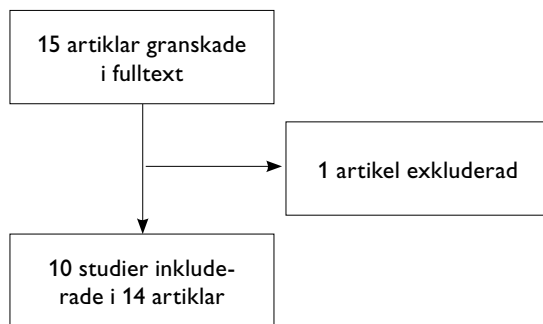
En randomiserad kontrollerad studie som jämför öppen adenomenukleation och TURP samt två randomiserade kontrollerade studier med öppen adenomenukleation i den ena studiegruppen och holmiumlaserenukleation i den andra gruppen har identifierats (Tabell 6.3.1). Resultaten från den äldre studien redovisas trots att den inte uppfyller sökkriterierna eftersom det är den enda kända som jämför öppen adenomenukleation med TURP. En av de randomiserade kontrollerade studierna bedömdes trots att antalet inkluderade patienter understeg 100.

Sju kohortstudier återfanns. Eftersom det finns få moderna studier har alla tagits med, trots att några inkluderat relativt få patienter. Studierna redovisas i Tabell 6.3.2.

6.3.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i samtliga studier. Det framgår dock endast i studien av Meyhoff och medarbetare hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts, men inte i någon studie hur många potentiellt valbara patienter som exkluderats [2].



Figur 6.3.1 Flödesschema över urvalet av studier som utvärderat öppen operation och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

I den äldre randomiserade studien inkluderades 82 patienter, varav sju visade sig inte fylla inklusionskriterierna [1–3]. Tretton av de 75 studerade patienterna hade KAD. Genomsnittsåldern var 68,2 år och prostatastorleken 25–75 gram (palpation). Alla patienter hade urodynamiskt verifierat avflödeshinder och genomsnittligt $Q_{\max}$ 8,0–8,3 ml/s. Någon besvärfråga användes inte vid denna tid.

Sammanlagt har 200 patienter inkluderats för öppen adenomenukleation i de två övriga studierna [4,5]. Ingen av dessa angavs ha KAD. Medelåldern i grupperna varierade mellan 66,2 och 71,2 år och prostatastorleken (mätt med transrektalt ultraljud, TRUL) mellan 113,0 och 124,2 ml. Patienterna hade måttliga till svåra symtom före behandling och IPSS per grupp var i genomsnitt 20,1–22,1 poäng. $Q_{\max}$ var i Naspros studie 3,6–3,8 ml/s [5] och i Kuntz studie 7,8–8,3 ml/s [4]. Tryck-flödesmätning genomfördes före och efter operation i båda studierna.

Metoder

Alla operationer har använt transvesikal adenomenukleation av prostata.

Studiekvalitet

Samtliga studier bedömdes ha medelhög kvalitet. Kommentarer om studiernas upplägg och hur de redovisats framgår av Tabell 6.3.1.

Effektmått

IPSS och $Q_{\max}$ var redovisat i alla studier. En av studierna använde besvärfrågan i IPSS som mått på sjukdomsspecifika besvär. Komplikationer och vårddata angavs i vissa av studierna som sekundära effektmått, medan det i andra saknades beskrivningar av systematisk insamling av dessa data. En studie värderade den sexuella funktionen före och efter operationen.

Tabell 6.3.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier med öppen operation i ena studiegruppen. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier uppdelat på studiemetod finns i Bilaga 1.

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Totalt antal patienter (antal öppen op)	Studiemetod Uppföljningstid (månader)	Studiekvalitet Kommentarer
Meyhoff et al, 1986 [1], Danmark (Meyhoff, 1984 [2,3]) Singelcenter	75 (32)	TURP 6	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postoperativt, prostatastorlek 25–75g (rektalpalpation), 13 patienter med KAD, 5 operatörer (TURP), flera operatörer (öppen op)
Kuntz et al, 2008 [6], Tyskland (Kuntz, 2002 och 2004 [4,7]) Singelcenter	120 (60)	HoLEP 60	Medelhög Randomisering beskriven, tryck-flödesmätning preoperativt, sexuell funktion pre- och postoperativt, ej KAD, antal operatörer ej redovisat
Naspro et al, 2006 [5], Italien Singelcenter	80 (39)	HoLEP 24	Medelhög Randomisering ej beskriven, tryck-flödesmätning pre- och postop, sexuell funktion pre- och postoperativt, ej KAD, 2 operatörer

Tabell 6.3.2 Sammanfattning av kohortstudier som beskriver resultat av öppen operation.

Författare, år, referens, land	Antal patienter	Observations-tid	Beskrivning av studien
Tubaro et al, 2001 [8], Italien	32	1 år	Prospektiv studie, operationer 1996–1997
Seretta et al, 2002 [9], Italien	1 804	1 månad	Operationer 1997–1998, 36 kliniker. Perioperativa data
Gacci et al, 2003 [10], USA	60	6 månader	Operationer 1999–2000. Värdering av sexuell funktion
Varkarakis et al, 2004 [11], Grekland	232	3,5 år	Operationer 1997–2001 vid en klinik. Uppföljningsdata för 151 patienter
Adam et al, 2004 [12], Tyskland	201	<1 månad	Operationer 1997–2002 vid en klinik. Perioperativa data
Madersbacher et al, 2005 [13], Österrike	2 452	8 år	Alla operationer i Österrike 1992–1996, långtidsresultat
Helfand et al, 2006 [14], USA	56	39 månader	Operationer 1993–2004 vid en klinik

6.3.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

Öppen operation lindrar symtomen påtagligt med en genomsnittlig förbättring av IPSS på cirka 16 poäng. Efter öppen operation förbättras det maximala urinflödet tydligt med en genomsnittlig ökning på cirka 17 ml/s. Förbättringen kvarstår i minst 12 månader. Besvärfrågan har dock utvärderats endast i en av studierna.

I en randomiserad studie har öppen operation jämförts med TURP [2]. Studien hade olika antal patienter i de två grupperna, vilket av författaren bedömdes vara en slumpeffekt. Ingen statistisk skillnad mellan de två operationsmetoderna kunde påvisas efter sex månader för de urodynamiska parametrar som mätte miktionsförmågan. Skillnaden i $Q_{\max}$ kvarstod vid uppföljning efter fem år. Inte heller kunde någon skillnad i resultat relaterad till preoperativ prostatastorlek påvisas. Vidare var uretrastriktur eller blåshalsstriktur en vanlig komplikation i båda grupperna (25 procent vid öppen operation, 17 procent vid TURP).

Vårdkonsumtion

Operationstiden varierar med erfarenheten hos operatören. I de randomiserade studierna varierade den genomsnittliga operationstiden 60–90 minuter. Katetertiden bestäms huvudsakligen av den förmodade tiden tills läkning skett av incisionen i blåsan eller prostatas kapsel. Lokala traditioner spelar här stor roll. I de randomiserade studierna varierade medeltiden för postoperativ kateterisering mellan fyra och åtta dygn.

Komplikationer och biverkningar

Mortaliteten var låg. Inget dödsfall fanns beskrivet i de randomiserade studierna och mortaliteten var låg i kohortstudierna. Inget fall av inkontinens rapporterades i de studier som angav att denna biverkan registrerats. Det så kallade TUR-syndromet var inte beskrivet efter öppen operation eftersom spolning av urinblåsan endast använts postoperativt och då vanligen med isoton koksaltlösning. Inkluderade kohortstudier visar resultat som är likvärdiga med de två nyligen publicerade randomiserade studierna.

Tabell 6.3.3 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier före och efter behandling med öppen operation [4,5]. Enbart data för patienter som behandlats med öppen operation redovisas i tabellen. Vid evidensgraderingen har studierna betraktats som observationella (före–efterstudier).

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng)	99 (2)	21,3 (21,0–21,6)
Maxflöde (ml/s)	99 (2)	6,0 (3,6–8,3)
Besvär	39 (1)	4,4

Tabell 6.3.4 Sammanfattning av funktionella resultat i en randomiserad kontrollerad studie som jämfört öppen operation med TURP.

Effektmått	Antal patienter Öppen operation TURP	Medelvärde före behandling
Maxflöde (ml/s) vid 5 år	32 41	8,0 8,3
Detrusortryck vid max flöde cm H ₂ O vid 6 månader	32 41	107,5 117,5

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektstorlek	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
5,3 (2,4–8,1)	16	Måttligt ⊕⊕⊕○	+2 för stor effekt 1 precision
23,8 (20,1–27,4)	17,8	Måttligt ⊕⊕⊕○	+2 för stor effekt 1 precision
1,7	2,7	Otillräckligt ⊕○○○	+2 för stor effekt 2 precision

Medelvärde efter behandling	Effektskillnad	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
22,0 16,5	5,5 Öppen operation bättre	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision
70 80	10 Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–2 precision

Tabell 6.3.5 Sammanfattning av förekomst av biverkningar, komplikationer eller andra oönskade händelser efter behandling med öppen adenomenukleation i randomiserade kontrollerade studier (RCT) och observationsstudier (OS). För evidensgradering har de randomiserade kontrollerade studierna betraktats som observationella (före–efterstudier).

Effektmått	Antal patienter (antal studier och studietyp)
Mortalitet	99 (2 RCT) 2 237 (3 OS) 2 452 (1 OS)
Transfusion	99 (2 RCT) 1 804 (1 OS)
Omoperation pga blödning	99 (2 RCT) 56 (1 OS)
Risk för omoperation pga uretrastriktur	60 (1 RCT) 56 (1 OS)
Risk för omoperation pga blåshalsskleros	60 (1 RCT) 56 (1 OS)
Risk för omoperation för uretrastriktur eller blåshalsskleros	99 (2 RCT) 2 452 (1 OS) 8 år
Risk för bestående inkontinens	99 (2 RCT) 1 860 (2 OS)
Risk för omoperation pga kvarvarande obstruktion (BPO)	99 (2 RCT) 4 256 (1 OS) 1–2 år 2 452 (1 OS) 8 år

Förekomst i antal fall och/eller procent	Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentar
0	0	Begränsat	
0,05%	<1	⊕⊕○○	
0,9%	9 Total mortalitet 90 dagar		
13%	130	Begränsat	
8,2%	82	⊕⊕○○	
3%	30	Otillräckligt	–1 precision
0%	0	⊕○○○	
1	17	Otillräckligt	–1 precision
5,4%	54	⊕○○○	
3	50	Otillräckligt	–1 precision
5,4%	54	⊕○○○	
7	71	Begränsat	
6,1%	61	⊕⊕○○	
0	0	Begränsat	
0	0	⊕⊕○○	
0	0	Begränsat	
1–3,6%	10–36	⊕⊕○○	
3,4%	34		

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Naspro och medarbetare mätte erektile funktion pre- och postoperativt med bedömningsformuläret IIEF-5 [5]. Ingen förändring av preoperativ funktion observerades efter 24 månader. En kohortstudie studerade sexuell funktion hos 60 män före och sex månader efter öppen operation och använde patientformulär (IIEF-5) [10]. Patienter med stora miktionsbesvär samt äldre patienter hade större problem före operationen. Erektile funktion ändrades inte av operationen, men sexuell lust och tillfredsställelse förbättrades. Studierna diskuterar inte retrograd ejakulation. Att denna biverkan är vanlig verkar förutsättas i utvärderingen, men bedöms uppenbarligen inte påverka patienternas sammanvägda sexuella funktion.

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kronisk KAD

Effekten på avflödeshinder var påtaglig. Poängtalet enligt Schäfer minskade från 3,1 till 0,8 i Naspros randomiserade studie, som dock var den studie som gav minst ökning i $Q_{\max}$ [5]. Alla patienter med kateter i en studie av Meyhoff blev kateterfria [1–3].

Långtidsresultat

I de randomiserade studierna fanns uppföljning i 24 månader [5] respektive 60 månader [6]. Symtompoäng (IPSS) och besvärfråga ändrade sig obetydligt medan $Q_{\max}$ sjönk något. I en studie följdes 56 patienter i upp till 11 år [14]. Den förbättring av IPSS, $Q_{\max}$ och besvärfråga som noterades efter en månad kvarstod under studietiden. Den funktionella förbättringen kvarstår huvudsakligen efter lång tid (mer än tio år). Den försämring som skedde bedömdes vara åldersrelaterad.

Vilka patienter lämpar sig för metoden?

Flertalet riktlinjer hävdar att operation används för patienter med komplicerad BPH, uttalade symtom eller patienter som inte svarat på annan behandling. Öppen operation används idag för patienter med en prostatastorlek överstigande 80–100 gram, men gränserna är inte strikta och vissa operatörer anger att TURP kan användas vid ännu större körtlar [15,16].

6.3.8 Diskussion

Eftersom öppen operation bedöms vara referensmetod vid kirurgisk behandling av patienter med BPH där prostatakörteln är kraftigt förstörad har en sammanställning gjorts av företrädesvis randomiserade studier där öppen operation utgjort en av studiegrupperna.

För mycket stora prostatakörtlar (över 80–100 ml) föredras allmänt öppen operation. Att operera relativt små prostatakörtlar med öppen operation såsom skedde i Meyhoffs studie förekommer knappast idag [1–3]. Det anges också i läroböcker att öppen operation är svårare att genomföra om prostata är liten. Även för större körtlar finns olika behandlingslinjer, en kohortstudie rapporterade konsekutiva patienter som opererats med TURP och där utfallet vid en prostatavolym mindre än 70 ml respektive 70–150 ml jämfördes [16]. De funktionella resultat var jämförbara och antalet komplikationer skilde sig inte signifikant. Som framgår av de två studier som redovisats ovan och där man jämfört öppen operation med transuretral laser-enukleation av prostata (HoLEP) visar väsentligen lika funktionella resultat. Detta är därmed en ny metod som möjligen kan ersätta öppen operation.

Den metodutveckling som förelegat för den öppna metoden under senare år är införandet av laparoskopisk teknik, både traditionell och robotassisterad. Studier har visat kortare kateterbehandlingstid och vårdtid efter laparoskopisk prostatektomi jämfört med öppen operation men fortfarande saknas funktionella uppföljningsdata [17,18].

För några år sedan diskuterades huruvida TURP ledde till ökad hjärt-kärl dödlighet jämfört med öppen operation i det medellånga efterförloppet. Mycket talar för att denna observation beror på att TURP-gruppen hade mer komorbiditet vid operationstillfället [13].

Den funktionella förbättringen är påtaglig efter öppen operation. Ett avflödeshinder i prostatanivå kan oftast helt elimineras. Kohortstudier talar för att resultaten är minst lika goda som efter TURP. Resultaten är bestående under lång tid och ingen annan metod förutom TURP för behandling av avflödeshinder från blåsan har liknande långtidsresultat. På grupp-nivå förefaller inte metoden påverka erektile förmåga. Liksom

vid TURP är retrograd ejakulation vanlig efter ingreppet. Den enda randomiserade studie som jämförde öppen operation och TURP visade ingen statistisk skillnad när det gällde postoperativ retrograd ejakulation (70 procent efter öppen operation och 57 procent efter TURP) [1–3].

Den långsiktiga risken för omoperation pga kvarvarande adenom och blåshalsskleros är lägre efter TURP och öppen operation än flertalet av de nya låginvasiva metoderna. Öppen operation har 1,5–2 gånger lägre risk än TURP i större kohortstudier [13].

Den viktigaste invändningen mot öppen operation är den perioperativa morbiditeten som är högre än efter TURP. I en sammanställning av litteraturen angav Tubaro en morbiditet på 57 procent efter TURP och 68 procent efter öppen operation [8]. Sammanställningen talar dock för stor variabilitet mellan olika rapporter. Sannolikt har flera typer av komplikationer minskat under de senaste decennierna som resultat av förbättrade perioperativa åtgärder. Transfusionsbehovet torde dock vara större efter öppen kirurgi. I nutid är snarast risken att det görs alltför få öppna operationer och att detta leder till sämre resultat pga ovana vid ingreppet.

Vårdtiden bedöms allmänt vara större efter öppen kirurgi beroende på längre postoperativ katetertid, särskilt som vårdtiden efter TURP synes ha minskat drastiskt under senare år.

Studier som tillkommit efter november 2008

Två randomiserade studier som jämfört öppen operation med TURP har tillkommit vid den uppdaterade litteratursökningen i december 2010 [19,20].

I studien av Simforoosh och medarbetare jämfördes öppen operation med TURP för patienter med en prostatastorlek som vanligen rekommenderas som mest lämplig för TURP (preoperativ vikt uppmätt med TRUL var 48 respektive 44 gram) [20]. Trots randomiseringen skilde sig patientgruppernas medelålder signifikant, den öppet opererade gruppen var cirka tio år äldre än patienterna i TURP-gruppen. En mindre vanlig metod för värdering av livskvalitet användes i studien. Resektionsvikten

Tabell 6.3.1 tillägg Tillkomna inkluderade randomiserade studier med öppen operation i den ena studiegruppen.

Författare, år, referens, land	Totalt antal patienter (antal öppen op)	Studiemetod Uppföljningstid (månader)	Studiekvalitet Kommentarer
Simforoosh et al, 2010 [20], Iran Singelcenter	100 (49)	TURP 12 månader	Medelhög Randomisering beskriven, bortfall redovisat, 2 operatörer vid vardera metoden
Ou et al, 2010 [19], Kina Singelcenter	69 (34)	TURP 12 månader	Medelhög–hög Randomisering beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej redovisat

i grupperna var 34,5 respektive 31 gram. De öppet opererade patienterna hade längre operationstid.

I studien av Ou och medarbetare jämfördes öppen operation med TURP för patienter med kraftigt förstörd prostata (mer än 80 gram) [19]. Prostatavikten i grupperna var 138 respektive 131 gram och resektionsvikten var 117 respektive 70 gram, dvs påtagligt större i gruppen som opererats öppet. Öppen operation gav signifikant förbättring av alla funktionella data.

Förbättringen av IPSS efter TURP var likvärdig jämfört med resultaten som redovisas i Kapitel 6.2. Symtomförbättringen i dessa studier var dock något större för gruppen som opererats öppet. När det gäller $Q_{\max}$ och besvär tyder de nya studierna också på en viss fördel för öppen operation. Resultaten efter TURP var något sämre för dessa effektmått i de nya studierna jämfört med motsvarande resultat för TURP redovisade i Kapitel 6.2.

Tabell 6.3.3 tillägg Sammanfattning av funktionella resultat i tillkomna randomiserade kontrollerade studier som jämfört öppen operation med monopolär TURP.

Effektmått	Antal patienter Öppen operation TURP	Medelvärde före behandling	Medelvärde efter behandling (12 månader)	Effektskillnad
IPSS (poäng)	84 84	25,1 (23,1–27,1) 24,4 (21,7–27,1)	3,8 (2,8–3,8) 7,4 (6,7–8,1)	–4,9 Fördel öppen operation
Maxflöde (ml/s)	84 84	6,0 (5,0–7,0) 7,2 (6,2–8,1)	17,3 (16,4–18,1) 14,3 (12,5–16,1)	2,7 Fördel öppen operation
Besvär	34 35	4,4 4,3	1,3 2,5	1,2

Biverkningar, komplikationer och andra oönskade händelser förekom i lika omfattning efter öppen operation och TURP och, i allt väsentligt, i lika omfattning som i de tidigare redovisade studierna, men ett dödsfall registrerades i den öppet opererade gruppen [20].

Liksom i tidigare studier tycks således förbättringen efter ett kirurgiskt ingrepp pga BPH/LUTS vara relaterad till mängden borttagen vävnad. Det är möjligt att den större förbättringen efter öppen operation i de nya studierna kan bero på denna skillnad. I studien av Ou och medarbetare var TURP mindre radikal, vilket stöder erfarenheten att TURP är mindre lämplig vid mycket stor prostatavolym [19].

Studierna är av intresse eftersom öppen operation idag används i relativt liten utsträckning och resultatet av studierna stöder nuvarande praxis, dvs att öppen operation används vid mer uttalad prostataförstoring. Det är mer tveksamt om öppen operation bör användas vid lägre prostatavolym.

Referenser

1. Meyhoff HH, Nordling J. Long term results of transurethral and transvesical prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 1986;20:27-33.
2. Meyhoff HH, Nordling J, Hald T. Clinical evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18:201-9.
3. Meyhoff HH, Nordling J, Hald T. Urodynamic evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 1984;18:27-35.
4. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol* 2002;168:1465-9.
5. Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol* 2006;50:563-8.
6. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008;53:160-6.
7. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate compared with transvesical open prostatectomy: 18-month follow-up of a randomized trial. *J Endourol* 2004;18:189-91.
8. Tubaro A, Carter S, Hind A, Vicentini C, Miano L. A prospective study of the safety and efficacy of suprapubic transvesical prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001;166:172-6.
9. Serretta V, Morgia G, Fondacaro L, Curto G, Lo bianco A, Pirritano D, et al. Open prostatectomy for benign prostatic enlargement in southern Europe in the late 1990s: a contemporary series of 1800 interventions. *Urology* 2002;60:623-7.
10. Gacci M, Bartoletti R, Figlioli S, Sarti E, Eisner B, Boddì V, et al. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. *BJU Int* 2003;91:196-200.
11. Varkarakis I, Kyriakakis Z, Delis A, Protogerou V, Deliveliotis C. Long-term results of open transvesical prostatectomy from a contemporary series of patients. *Urology* 2004;64:306-10.
12. Adam C, Hofstetter A, Deubner J, Zaak D, Weitkunat R, Seitz M, et al. Retropubic transvesical prostatectomy for significant prostatic enlargement must remain a standard part of urology training. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:472-6.
13. Madersbacher S, Lackner J, Brossner C, Rohlich M, Stancik I, Willinger M, et al. Reoperation, myocardial infarction and mortality after transurethral and open prostatectomy: a nation-wide, long-term analysis of 23,123 cases. *Eur Urol* 2005;47:499-504.

14. Helfand B, Mouli S, Dedhia R, McVary KT. Management of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with open prostatectomy: results of a contemporary series. *J Urol* 2006;176:2557-61; discussion 2561.
15. Thiel DD, Petrou SP. Electroresection and open surgery. *Urol Clin North Am*. 2009;36:461-70, vi.
16. Muzzonigro G, Milanese G, Minardi D, Yehia M, Galosi AB, Dellabella M. Safety and efficacy of transurethral resection of prostate glands up to 150 ml: a prospective comparative study with 1 year of followup. *J Urol*. 2004;172:611-5.
17. McCullough TC, Heldwein FL, Soon SJ, Galiano M, Barret E, Cathelineau X, et al. Laparoscopic versus open simple prostatectomy: an evaluation of morbidity. *J Endourol* 2009;23:129-33.
18. Sotelo R, Clavijo R, Carmona O, Garcia A, Banda E, Miranda M, et al. Robotic simple prostatectomy. *J Urol* 2008;179:513-5.
19. Ou R, You M, Tang P, Chen H, Deng X, Xie K. A randomized trial of transvesical prostatectomy versus transurethral resection of the prostate for prostate greater than 80 mL. *Urology* 2010;76:958-61.
20. Simforoosh N, Abdi H, Kashi AH, Zare S, Tabibi A, Danesh A, et al. Open prostatectomy versus transurethral resection of the prostate, where are we standing in the new era? A randomized controlled trial. *Urol* 2010;7:262-9.

6.4 Bipolär transuretral resektion (B-TURP)

6.4.1 Evidensgraderade resultat

- Bipolär TURP lindrar symtomen i samma utsträckning som monopolar TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 16 poäng (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○)
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter bipolär som efter monopolar TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 12 ml/s (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○)
- Patientens besvär lindras i samma utsträckning efter bipolär TURP som efter monopolar TURP. Besvärsgraden minskar med i genomsnitt cirka 2 IPSS-poäng (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○)
- Med bipolär TURP undviks risken för TUR-syndrom. Den kvarstående risken för övervätskning kan inte värderas.
- Bipolär TURP förkortar katetertiden jämfört med monopolar TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○), men med nuvarande kunskapsläge går det inte att avgöra om metoderna skiljer sig avseende vårdtid (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma behandling med bipolär TURP i relation till monopolar TURP när det gäller risk för omoperation pga blödning, uretrastriktur eller blåshalsskleros (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

6.4.2 Inledning

Bipolär transuretral resektion har lanserats av flera tillverkare av transuretrala instrument och har ännu ingen enhetlig terminologi (TURIS – Transuretral Resection in Saline; PK-TURP – Plasmakinetiskt TURP; PKRP – plasmakinetisk resektion av prostata).

Vid transuretral resektion av prostata med monopolar teknik krävs elektrolytfri spolvätska. Detta är bakgrunden till det så kallade TUR-syndromet som kan uppstå om övervätskning sker genom att elektrolytfri spolvätska resorberas. När sterilt vatten användes som spolvätska tillkom därtill att spolvätskan var hypoton vilket kunde leda till intravasal hemolys som ytterligare komplicerande faktor. Under senare år har isotona spolvätskor innehållande glycin eller mannitol använts, vilket

mildrat symtombilden. Glycin förefaller dock vara mindre lämpligt eftersom denna aminosyra kan vara neurotoxisk [1]. Flera tekniker har utvecklats för att minska respektive kontrollera denna resorption av spolvätska genom kontroll av blåstrycket eller märkning av spolvätska med alkohol. Ett annat problem vid TURP är blödning, som i många studier är relaterad till prostatastorlek och därmed till operationstid.

Bipolär teknik, också kallad plasmakinetisk teknik, innebär att de två elektroderna vid operationen är belägna nära varandra i spetsen av instrumentet och åtskilda av en keramisk isolering. Olika instrumenttillverkare har skilda lösningar och det är därför möjligt att systemen inte är helt jämförbara [1]. Eftersom elektriciteten, som genom uppvärmning ger vävnadseffekt, passerar mellan två närliggande elektroder kan elektrolythaltig spolvätska användas. I den initiala fasen vid skärning leds strömmen ut i spolvätskan och först när en ljusbåge etablerats startar den skärande effekten. Spänningen i systemet behöver därför vara högre initialt. Detta har man löst tekniskt genom att använda strömgeneratorer som automatiskt reglerar spänningen. Sammantaget är dock effekten lägre än vid konventionell TURP.

Elektrolythaltig vätska leder till övervätskning vid resorption, men ej till TUR-syndrom [1]. Övervätskning är en kvarstående risk och teoretiskt kan Ringerlösning vara en bättre spolvätska än natriumkloridlösning [1]. Den höga temperatur som alstras invid elektroderna skapar en plasma som innehåller laddade partiklar. Dessa leder till en isärsprängning av vävnad vilket ger en skärande effekt. Teoretiskt ger detta system lägre vävnadstemperatur på djupet än tidigare teknik. Den nya tekniken ger dock också vaporisation av vävnad. Tekniken anses ge bättre koagulation i kanten av resektionsytan, men således inte vävnadskoagulation på djupet [2].

Tekniken har använts för resektion (B-TURP), vaporisation (förångning av vävnaden) (B-TUVP) samt för hybridtekniker med både resektion och vaporisation. Vid B-TURP förefaller dock vaporisering av vävnad ske i större utsträckning än vid sedvanlig TURP och graden av vaporisering bestäms av apparatens inställning. Vid tekniken används ett grovt resektoskop av genomspolningstyp (26–27 Ch) vilket kan påverka risken

för t ex postoperativ uretrastriktur. Det har också diskuterats om denna riskökning som observerats i vissa studier är orsakad av läckströmmar i systemet. Förbättrade vårddata (mindre blödning, mindre risk för TUR-syndrom, kortare katetertid och vårdtid) har angivits som fördelar med den bipolära metoden. Det har också hävdats att den minskade risken för TUR-syndrom och minskad risk för blödning innebär att större prostatakörtlar kan opereras och att längre operationstid inte ökar riskerna vid operationen [3].

6.4.3 Frågeställningar

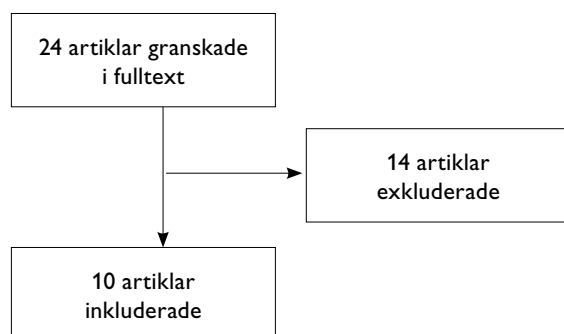
- Vilken effekt har B-TURP i jämförelse med TURP gällande symptomlindring värderad med symptomformulär (företrädesvis IPSS), sjukdomsspecifika besvär värderat med besvärspågående i IPSS samt maximalt urinflöde ($Q_{\max}$)?
- Vilken är effekten på graden av flödesobstruktion samt, om patienten är KAD-bärare, hur stor andel behandlade patienter blir kateterfria efter behandling?
- Vilka komplikationsrisker och bieffekter (inklusive påverkan på kontinens, erektile funktion samt ejakulation) föreligger på kort och lång sikt?
- Vilket behov av vårdresurser såsom operations- och vårdtider har metoden?
- Vilka patientgrupper lämpar sig särskilt för metoden?

6.4.4 Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier från januari 1975 till november 2008 där bipolära tekniker jämförts med monopolär TURP. Inklusion har också medgetts av randomiserade kontrollerade studier som tillkommer under processen via handsökning. Fullängdsartikel på engelska, tyska eller skandinaviska språk har krävts. Randomiserade kontrollerade studier ska ha lägst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 30 patienter per grupp. Bortfallet ska vara högst 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats.

6.4.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Tolv randomiserade studier har identifierats. Fem studier hade kort uppföljningstid och därför analyserades endast vårddata från dessa studier [4–8]. Dessa studier var också huvudsakligen designade för att påvisa eventuella skillnader i perioperativa data. Tre studier uteslöts pga lågt antal inkluderade patienter [9–11]. En kohortstudie har identifierats [2].



Figur 6.4.1 Flödesschema över urvalet av studier som jämfört B-TURP med TURP och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

6.4.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i alla studier, men det framgår endast i en studie hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- eller exklusionskriterierna inte uppfyllts samt hur många potentiellt valbara som exkluderats [10]. Patankar och medarbetare redovisar tydligt inklusionsprocessen [7]. Fung och medarbetare anger att nio patienter exkluderats efter randomisering, åtta pga tekniskt fel i B-TURP-apparaten och en patient pga att TURP-operationen avbröts [6].

Totalt har 1 037 patienter, varav 570 med kort uppföljning, inkluderats i de studier som beskriver resektion av prostata. Tre av studierna med kort uppföljning anger patienternas genomsnittsalder som per grupp var 68,9–73,8

år för studiegrupperna och 67,9–73,1 år för kontrollgrupperna. I studierna med lång uppföljning var medelåldern 59–68,5 år respektive 61–67,4 år.

Prostatavolymerorna var inte angivna i tre av studierna med kort uppföljning. I de andra två var de i genomsnitt 45,8–51,3 ml (studiegrupp) respektive 48,9–52,3 ml (kontrollgrupp). Studierna med längre uppföljning angav prostatavolymer på 43–56,5 ml, respektive 42–54,8 ml.

En av studierna med kort uppföljning anger enbart inklusionskriterier för symtom och besvär (IPSS över 13, $Q_{\max}$ under 15 ml/s samt QoL över 3) [8]. Patienterna hade tämligen uttalade symtom före behandling, där IPSS varierade per grupp i studiegruppen mellan 15,8–23,3 (kort observationstid) respektive 17,6–24,2 (lång observationstid) samt i kontrollgrupperna 19,4–23,7 (kort observationstid) respektive 17,3–24,6 (lång observationstid).

Besvärsgrad angavs i tre av korttidsstudierna och var 3,6–4,6 (studiegrupp) respektive 3,6–4,4 (kontrollgrupp). Väsentligen samma besvärsgrad förelåg i de två studier med längre uppföljning som redovisade besvärsgrad, 3–4,2 (studiegrupp) samt 3–3,9 (kontrollgrupp). $Q_{\max}$ var 5,1–10,9 ml/s. Fung och medarbetare angav att cirka 80 procent av patienterna hade akut eller kronisk retention, men har inte redovisat utfallet vid kronisk retention [6].

Metoder

Vid den bipolära tekniken har vanligen ett genomspolningsresektoskop, 27 Ch, använts. Tre studier angav att instrumentets vidd var 26 Ch [12–14]. Vid traditionell TURP har vanligen resektoskop med vidden 26 Ch använts. En studie använde ett resektoskop med omkretsen 26 Ch vid B-TURP och ett med 24 Ch vid konventionell TURP [8].

Studiekvalitet

Endast två studier beskriver hur många av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts och hur många potentiellt valbara som exkluderats [6,7]. Att dessa uppgifter saknas sänker bevisvärdet eftersom varken operatörer eller patienter vanligen var blindade för behandlingsmetoden.

Tabell 6.4.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolär TURP (endast perioperativa data analyserade). För detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier, se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land	Antal patienter B-TURP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Yang et al, 2004 [4], Taiwan Singelcenter	58 59	3 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, antal operatörer ej angivet
Fung et al, 2005 [6], Hongkong, Kina Singelcenter	21 30	3 månader	Medelhög Randomisering beskriven, bortfall redovisat, flera operatörer
Singh et al, 2005 [5], Indien Singelcenter	30 30	3 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, en operatör
Patankar et al, 2006 [7], Indien Singelcenter	53 51	3 veckor	Medelhög Randomisering beskriven, bortfall redovisat, en operatör
Michielsen et al, 2007 [8], Belgien Singelcenter	118 120	Perioperativa förloppet	Medelhög Randomisering ej beskriven, inget bortfall, antal operatörer ej angivet

Tabell 6.4.2 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolär TURP (perioperativa och utfallsdata analyserade). För detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier, se Bilaga 1.

Författare, år referens, land	Antal patienter B-TURP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet
de Sio et al, 2006 [12], Italien Multicenter	35 35	12 månader	Hög Randomisering beskriven, bortfall redovisat, Last observation carried forward, uppföljning blindad, powerberäkning gjord, antal operatörer ej angivet, antal med KAD ej angivet
Nohuglu et al, 2006 [16], Turkiet Singelcenter	27 30	12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej angivet
Erturhan et al, 2007 [13], Turkiet Singelcenter	120 120	12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, antal operatörer ej angivet
Ho et al, 2007 [14], Singapore Singelcenter	48 52	12 månader	Medelhög Randomisering beskriven, inget bortfall, två operatörer

KAD = kvarkateter

Randomiseringsprocessen är oftast knapphändigt beskriven, men ledde till en jämn fördelning mellan grupperna avseende betydelsefulla kliniska parametrar. Tid till avlägsnandet av kateter var primärt utfallsmått i en studie och beslutet att ta ut katetern gjordes av personer som ej kände till vilken operationsmetod som använts [12]. Patankar och medarbetare angav också att den postoperativa vården gavs av medarbetare som var ovetande om operationsmetod [7]. En studie värderade sexuell funktion pre- och postoperativt [13]. Ingen studie genomförde urodynamikundersökning före och efter operationen. Vissa data har i några artiklar endast redovisats i figur; dessa har då uppskattats genom mätning i figuren [6,12,14].

Tabell 6.4.3 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolar TURP.

Effektmått	Antal patienter B-TURP TURP (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 6–12 månader	221	21,9 (17,6–24,2)
	228 (4)	22,6 (17,3–24,3)
Maxflöde (ml/s) 6–12 månader	221	7,4 (5,9–10,9)
	228 (4)	7,9 (6,1–9,2)
Besvär 6–12 månader	149	3,3 (3,0–4,3)
	149 (2)	4,0 (3,0–3,9)

Effektmått

Alla studier som rapporterat långtidsresultat har redovisat IPSS och $Q_{\max}$. Endast två studier har redovisat besvärfrågan i IPSS. Komplikationer har i allmänhet redovisats som sekundära effektmått.

6.4.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

Bipolär TURP ger en påtaglig symtomförbättring som är likvärdig med monopolär TURP. De randomiserade studierna kunde inte heller påvisa någon skillnad jämfört med monopolär TURP när det gäller förbättring i maximalt urinflöde och besvärsgrad.

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
6,1 (4,0–7,7) 6,3 (4,0–6,9)	0,01 (–0,46–0,48)	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
Ingen skillnad			
19,9 (17,1–25,6) 18,8 (17,9–23,5)	0,58 (–0,13–1,30)	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
Ingen skillnad			
1,8 (1,0–2,0) 1,7 (0,8–2,0)	0,02 (–0,23–0,26)	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet –1 precision
Ingen skillnad			

Vårdkonsumtion

Operationstiden visade ingen skillnad mellan B-TURP och monopolär TURP (46 respektive 48 minuter). Av de tre studier som hade bäst design för att påvisa skillnader i katetertid, visade en ingen skillnad [14] medan de andra två visade kortare katetertid efter B-TURP [7,12]. Vid sammanvägning av resultat från åtta studier fanns också en kortare katetertid för B-TURP. Vårdtiden speglar katetertiden, men uppgifterna om vårdtid är mer svårbedömda eftersom utskrivning inte skett vid alla tider på dygnet och någon standardisering av beslut om utskrivning inte redovisats. B-TURP hade 0,7 dagar kortare vårdtid än monopolär TURP vid sammanvägning av resultat från fem studier.

Tabell 6.4.4 Sammanfattning av katetertid i randomiserade kontrollerade studier där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolär TURP.

Effektmått	Antal patienter B-TURP TURP (antal studier)	Medelvärde efter behandling (max–min)	Effekt-skillnad	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Katetertid (timmar)	461 475 (8)	51 (18–96) 69 (13–108)	–22 Fördel B-TURP	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet –1 samstämmighet –1 precision

Komplikationer och biverkningar

Ingen studie beskriver någon mortalitet i anslutning till ingreppet. Blödningen har mätts i tre studier och vid metaanalys kunde någon skillnad inte påvisas. Behovet av blodtransfusion är svårt att värdera eftersom många medarbetares bedömningar ligger bakom beslutet att ge blod. Inte heller här kunde någon skillnad påvisas. Inget fall av bestående inkontinens har rapporterats i de studier som hade en längre uppföljningstid.

Den studie som mätte resorption av spolvätska kunde inte visa någon skillnad mellan metoderna [5]. Sex studier mätte sänkning av Na/s (natriumhalten i serum) i anslutning till operationen. Tre visade en större sänkning efter monopolär TURP [5,15,16], två kunde inte visa någon skillnad

[8,12], medan en studie visade större sänkning efter B-TURP [4]. En studie anger uttalad dysuri hos fler patienter efter B-TURP [5] medan en annan [13] har motsatt uppfattning. Uretrastriktur och blåshalsskleros var lika vanligt för båda metoderna. Eftersom händelsefrekvensen för komplikationerna var mycket låg är det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader mellan metoderna.

Tabell 6.4.5 Sammanfattning av förekomst av biverkningar, komplikationer eller andra oönskade händelser där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolär TURP i randomiserade kontrollerade studier.

Effektmått	Antal patienter B-TURP TURP (antal studier)	Förekomst i procent	Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Omoperation pga blödning	510 527 (9)	0% 1%	0 9	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
Uretrastriktur	221 228 (4)	4% 2%	40 20	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
Blåshalsskleros	221 228 (4)	0,5% 1%	5 10	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Erturhan och medarbetare som använde validerade formulär för att skatta sexuell funktion före och efter ingreppet, anger att det inte förelåg någon skillnad mellan pre- och postoperativ funktion i någondera gruppen, men redovisar inte resultaten i detalj [13].

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kronisk KAD

Ingen av de redovisade studierna genomförde en fullständig urodynamisk utredning före och efter operationen. En studie genomförde urodynamisk undersökning före och efter operationen i en mindre grupp av randomise-

rade patienter (27 B-TURP och 26 TURP) [10]. Förbättringen av graden av obstruktion var lika stor i båda grupperna och graden av obstruktion minskade från Schäfer obstruktionsklass 3,6, respektive 4 till 1,2 respektive 1,1.

Långtidsresultat

Studien av de Sio och medarbetare [12] har nyligen uppdaterats och då kunde huvuddelen av patienterna undersökas igen efter fyra år [17]. IPSS, $Q_{\max}$ och besvärsggrad var lika för båda metoderna under hela observationstiden. Komplikationer och omoperationer pga kvarstående avflödeshinder skilde sig inte åt.

6.4.8 Diskussion

De bipolära och monopolära teknikerna ger samma funktionella resultat vid transuretral resektion av godartad prostataförstoring. En rapport talar för att även långtidsresultaten är lika.

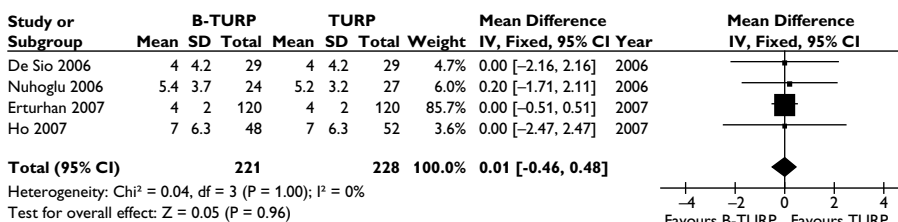
Företrädare för den bipolära metoden har hävdats att risken för TUR-syndrom är lägre med denna metod. Detta syndrom har en av sina grunder i en sänkning av Na/s pga resorption av elektrolytfri spolvätska. Den studie som mätte resorption av spolvätska kunde inte uppmäta någon skillnad mellan metoderna. Även om resorptionen sannolikt är likvärdig innebär avsaknaden av elektrolyter i spolvätskan vid monopolär TURP att flertalet av studierna som mätte sänkning av Na/s i anslutning till operationen kunde påvisa en genomsnittligt större sänkning efter monopolär TURP. En studie visade dock motsatt resultat [4]. Totalt var dock antalet manifesta TUR-syndrom fler vid monopolär resektion. Det föreligger rimligen en risk för övervätskning pga resorption av elektrolytaltig spolvätska vid B-TURP, men ingen studie observerade några symtom som kunde tillskrivas detta.

Ytterligare en fördel skulle kunna vara minskad blödning och därtill hörande komplikationer samt av denna anledning kortare vårdtid. Den uppmätta peroperativa blödningen visar dock endast en marginell skillnad mellan metoderna, medan omoperation pga blödning eventuellt skiljer sig. Skillnaden var dock inte statistiskt säkerställd.

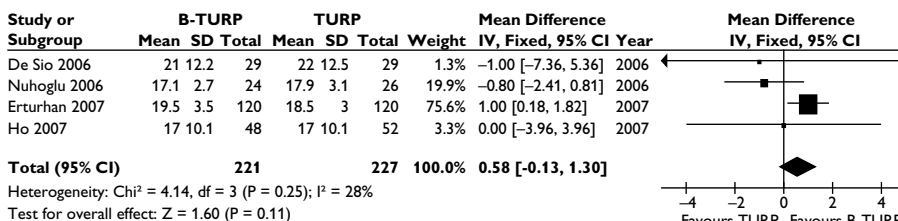
Kortare katetertid kunde påvisas vid bipolär teknik vilket torde vara relaterat till den postoperativa blödningen, men de studier som var bäst designade för att påvisa skillnad visade motsäggande resultat. Likaså tillåter studierna inte slutsatser rörande en eventuell skillnad i vårdtid. En långtidsstudie talar för att B-TURP är likvärdig med TURP med monopolär teknik. Att TUR-syndromet kan undvikas och att blödningsrisken möjligen kan minskas kan innebära att B-TURP är att föredra framför monopolär TURP för patienter med större prostata eller större operationsrisk.

Metaanalyser, B-TURP jämfört med TURP

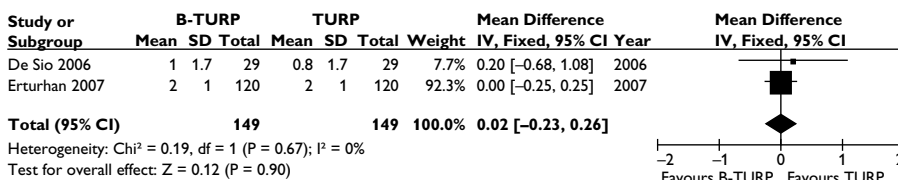
IPSS 6–12 månader



Q_{max} 6–12 månader



Besvär 6–12 månader



Kommentar: SD uppskattat för de Sio och Ho [12,15].

Studier som tillkommit efter november 2008

Vid en uppdaterad litteratursökning i december 2010 har ytterligare sex randomiserade kontrollerade studier som jämför bipolär TURP med monopolär TURP identifierats. En av dessa studier [11] randomiserade få patienter och ingår med stor sannolikhet i en större nytillkommen studie [18], varför den inte har tagits med i vidare analys. Två studier [19,20] var fokuserade på blödning och katetertid medan Fagerström och medarbetare [21] studerade enbart blödning och Michielsen och medarbetare [22] risken för postoperativ uretrastriktur. Den enda studie som tillfredsställande redovisat funktionella resultat efter längre uppföljning hade vätskeresorption som primärt utfallsmått [23].

En metaanalys publicerades 2009 och ur denna har ytterligare fyra studier som publicerats under åren 2006–2007 identifierats [23]. Tre av dessa hade alltför få inkluderade patienter [24–26] och endast en studie [27] har tagits med i denna kompletterande analys.

Tabell 6.4.1 tillägg Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolär TURP (endast perioperativa data analyserade).

Författare, år referens, land	Antal patienter B-TURP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Chen et al, 2010 [18], Kina (Chen et al, 2009 [11]) Multicenter	50 50	24 månader	Medelhög Randomisering beskri- ven, bortfall ej beskrivet, en operatör. Erektions- förmåga värderad före och efter operation. Vätskeabsorption mätt med validerad metod

Tabell 6.4.2 tillägg Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolär TURP (peri-operativa och utfallsdata analyserade).

Författare, år referens, land	Antal patienter B-TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Rose et al, 2007 [27], Tyskland Singelcenter	38 34	0 månad	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, antal operatörer ej angivet. Beskriver även resultat vid transuretral resektion av blåscancer
Bhansali et al, 2009 [19], Indien Singelcenter	35 35	13,5 månader (endast $Q_{\max}$ som effektmått)	Medelhög Randomisering beskriven, bortfall ej redovisat, en operatör. Standardisering av utskrivningstid
Kong et al, 2009 [20], Malaysia Singelcenter	51 51	1 månad	Medelhög Randomisering beskriven. Patienter blindade gentemot operationsmetod, två operatörer
Fagerström et al, 2009 [21], Sverige Multicenter	97 87	0 månad	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, flera operatörer. Standardisering av beslut om transfusion
Michielsen et al, 2010 [22], Belgien Singelcenter	263 255	32 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall ej redovisat, antal operatörer ej angivet

De funktionella resultaten i studien med två års uppföljning var lika i grupperna som opererats med bipolär respektive monopolär TURP [18]. De absoluta värdena tenderade att vara bättre än i den tidigare sammanställningen, IPSS efter operation var 3,7–3,8 poäng och $Q_{\max}$ 25,5–24,8 ml/s för B-TURP respektive TURP. Ingen av operationerna gav någon

påverkan på erektionen mätt med IIEF-5 medan retrograd ejakulation var något vanligare efter monopolär TURP.

Tabell 6.4.5 tillägg Sammanfattning av vätskeresorption och blödning i randomiserade kontrollerade studier där behandling med bipolär TURP (B-TURP) jämförts med monopolär TURP.

Effektmått	Antal patienter B-TURP TURP (antal studier)	Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad
Vätskeresorption (ml)	50 50 (1)	208 512	204
Blödning (ml)	133 122 (2)	217 (198–235) 356 (350–362)	139

Chen och medarbetare mätte vätskeresorption med hjälp av alkoholmärkning av spolvätska [18]. Det förelåg signifikant lägre resorption efter B-TURP. Sänkningen av Na/s överensstämde med den uppmätta resorptionen. Skillnaden mellan grupperna kan möjligen förklaras av färre kapselperforationer i B-TURP-gruppen. I båda grupperna var resorptionen korrelerad till operationstiden.

Två studier mätte peroperativ blödning genom Hb-mätning (hemoglobin) i spolvätskan och båda visade minskad blödning vid B-TURP [19,21]. Katetertid är relaterad till postoperativ blödning men påverkas också av vårdenhetens organisation och vid vilken tid på dygnet patienten opereras. Två studier visade kortare katetertid efter B-TURP [19,20] och en lika lång tid [22]. De två studierna med kortare katetertid för B-TURP redovisade också kortare vårdtid.

Risken för uretrastriktur var lika stor i den studie som särskilt registrerade denna komplikation [22]. Även blåshalsskleros var lika ofta förekommande vid båda operationsmetoderna.

De tillkommande studierna förstärker tidigare slutsatser att bipolar TURP ger samma funktionella resultat som monopolär TURP. En potentiell fördel med B-TURP är att risken för TUR-syndrom minskar. Resorption av spolvätska är förutsättningen för detta syndrom, medan B-TURP torde ge risk för övervätskning. Sammantaget finns två studier som mätt resorption av spolvätska med validerad metod, en visar ingen skillnad och den nyare studien visar lägre resorption när den bipolära metoden används. En annan fördel är minskad risk för per- och postoperativ blödning. De nya studierna tyder på minskad risk för blödning vid B-TURP och förstärker därmed den tendens som observerats i de tidigare studierna. Tillsammans med de tidigare studierna talar de tillkomna studierna även för att katetertiden kan förkortas.

Referenser

1. Faul P, Schlenker B, Gratzke C, Stief CG, Reich O, Hahn RG. Clinical and technical aspects of bipolar transurethral prostate resection. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:318-23.
2. Martis G, Cardi A, Massimo D, Ombres M, Mastrangeli B. Transurethral resection of prostate: technical progress and clinical experience using the bipolar Gyrus plasmakinetic tissue management system. *Surg Endosc* 2008;22:2078-83.
3. Marszalek M, Wehrberger C, Temml C, Ponholzer A, Berger I, Madersbacher S. Chronic pelvic pain and lower urinary tract symptoms in both sexes: analysis of 2749 participants of an urban health screening project. *Eur Urol* 2009;55:499-507.
4. Yang S, Lin WC, Chang HK, Hsu JM, Lin WR, Chow YC, et al. Gyrus plasmasect: is it better than monopolar transurethral resection of prostate? *Urol Int* 2004;73:258-61.
5. Singh H, Desai MR, Shrivastav P, Vani K. Bipolar versus monopolar transurethral resection of prostate: randomized controlled study. *J Endourol* 2005;19:333-8.
6. Fung BT, Li SK, Yu CF, Lau BE, Hou SS. Prospective randomized controlled trial comparing plasmakinetic vaporessection and conventional transurethral resection of the prostate. *Asian J Surg* 2005;28:24-8.
7. Patankar S, Jamkar A, Dobhada S, Gorde V. PlasmaKinetic Superpulse transurethral resection versus conventional transurethral resection of prostate. *J Endourol* 2006;20:215-9.
8. Michielsen DP, Debacker T, De Boe V, Van Lersberghe C, Kaufman L, Braeckman JG, et al. Bipolar transurethral resection in saline--an alternative surgical treatment for bladder outlet obstruction? *J Urol* 2007;178:2035-9; discussion 2039.
9. Seckiner I, Yesilli C, Akduman B, Altan K, Mungan NA. A prospective randomized study for comparing bipolar plasmakinetic resection of the prostate with standard TURP. *Urol Int* 2006;76:139-43.
10. Iori F, Franco G, Leonardo C, Laurenti C, Tubaro A, F DA, et al. Bipolar transurethral resection of prostate: clinical and urodynamic evaluation. *Urology* 2008;71:252-5.
11. Chen Q, Zhang L, Liu YJ, Lu JD, Wang GM. Bipolar transurethral resection in saline system versus traditional monopolar resection system in treating large-volume benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2009;83:55-9.
12. de Sio M, Autorino R, Quarto G, Damiano R, Perdoni S, di Lorenzo G, et al. Gyrus bipolar versus standard monopolar transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Urology* 2006;67:69-72.
13. Erturhan S, Erbagci A, Seckiner I, Yagci F, Ustun A. Plasmakinetic resection of the prostate versus standard transurethral resection of the prostate: a prospective randomized trial with 1-year follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007;10:97-100.
14. Ho HS, Yip SK, Lim KB, Fook S, Foo KT, Cheng CW. A prospective randomized study comparing monopolar and

- bipolar transurethral resection of prostate using transurethral resection in saline (TURIS) system. *Eur Urol* 2007; 52:517-22.
15. Ho HS, Cheng CW. Bipolar transurethral resection of prostate: a new reference standard? *Curr Opin Urol* 2008;18:50-5.
 16. Nuhoglu B, Ayyildiz A, Karaguzel E, Cebeci O, Germiyanoglu C. Plasmakinetic prostate resection in the treatment of benign prostate hyperplasia: results of 1-year follow up. *Int J Urol* 2006;13:21-4.
 17. Autorino R, Damiano R, Di Lorenzo G, Quarto G, Perdoni S, D'Armiento M, et al. Four-year outcome of a prospective randomised trial comparing bipolar plasmakinetic and monopolar transurethral resection of the prostate. *Eur Urol* 2009;55:922-9.
 18. Chen Q, Zhang L, Fan QL, Zhou J, Peng YB, Wang Z. Bipolar transurethral resection in saline vs traditional monopolar resection of the prostate: results of a randomized trial with a 2-year follow-up. *BJU Int* 2010;106:1339-43.
 19. Bhansali M, Patankar S, Dobhda S, Khaladkar S. Management of large (>60 g) prostate gland: PlasmaKinetic Superpulse (bipolar) versus conventional (monopolar) transurethral resection of the prostate. *J Endourol*. 2009;23:141-5.
 20. Kong CH, Ibrahim MF, Zainuddin ZM. A prospective, randomized clinical trial comparing bipolar plasma kinetic resection of the prostate versus conventional monopolar transurethral resection of the prostate in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ann Saudi Med* 2009;29: 429-32.
 21. Fagerström T, Nyman CR, Hahn RG. Bipolar transurethral resection of the prostate causes less bleeding than the monopolar technique: a single-centre randomized trial of 202 patients. *BJU Int* 2009;105:1560-4.
 22. Michielsen DP, Coomans D. Urethral strictures and bipolar transurethral resection in saline of the prostate: fact or fiction? *J Endourol* 2010;24:1333-7.
 23. Mamoulakis C, Ubbink DT, de la Rosette JJ. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol* 2009;56:798-809.
 24. Akcayoz M, Kaygisiz O, Akdemir O, Aki FT, Adsan O, Cetinkaya M. Comparison of transurethral resection and plasmakinetic transurethral resection applications with regard to fluid absorption amounts in benign prostate hyperplasia. *Urol Int* 2006;77:143-7.
 25. Kim J, Moon KH, Yoon CJ, Park TC. Bipolar Transurethral Resection of the Prostate: A Comparative Study with Monopolar Transurethral Resection. *Korean J Urol*. 2006;47:493-497.
 26. Lin MS, Wu JCH, Hsieh HL, Lin TC, Chen CC, Lin E. Comparison between monopolar and bipolar TURP in treating benign prostatic hyperplasia: 1-year report. *Mid-Taiwan Journal of Medicine* 2006;11:143-148.
 27. Rose A, Suttor S, Goebell PJ, Rossi R, Rubben H. [Transurethral resection of bladder tumors and prostate enlargement in physiological saline solution (TURIS). A prospective study]. *Urologe A* 2007;46:1148-50.

6.5 Transuretral elektrovaporisation av prostata (TUVP)

6.5.1 Evidensgraderade resultat

- TUVP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 15 poäng (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter TUVP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 13 ml/s (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Patientens besvär lindras i samma utsträckning efter TUVP som efter TURP. Besvärsggraden minskar med i genomsnitt cirka 3 IPSS-poäng (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Risken för signifikant blödning är lägre efter TUVP jämfört med TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Ingen skillnad har påvisats mellan TUVP och TURP när det gäller risk för uretrastriktur (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att bedöma behandling med TUVP i relation till TURP när det gäller risk för TUR-syndrom, blåshalsskleros eller bestående urinläckage (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

6.5.2 Inledning

TUVP introducerades i mitten av 1990-talet som ett alternativ till TURP i syfte att åstadkomma likvärdig symtomlindring och samtidigt reducera operationstraumat och därmed reducera bieffekter och komplikationer. Principen är att åstadkomma vävnadsablation genom att förånga prostatavävnaden på ett kontrollerat vis genom värmeförsel. Till metodens fördelar hör att man använder samma tekniska utrustning som vid TURP med den skillnaden att den unipolära resektionsslyngan ersätts av en vaporiseringselektrod vilken levererar elektrisk ström med högre effekt än vid resektion. Inlärningstiden anses som kort eftersom man använder samma operationsteknik som vid TURP. I spinal eller generell anestesi och under irrigation med elektrolytfri vätska förångas adenomvävnaden tills en "TURP-kavitet" har åstadkommits. Postoperativt avlastas urinblåsan med kateter. Trots att tekniken varit tillgänglig i drygt 15 år används den i mycket begränsad och minskande omfattning

i Sverige. I vår enkät från 2010 (se Kapitel 2) erbjöd bara tre sjukhus sina patienter TUVP och då i ringa omfattning.

6.5.3 Frågeställningar

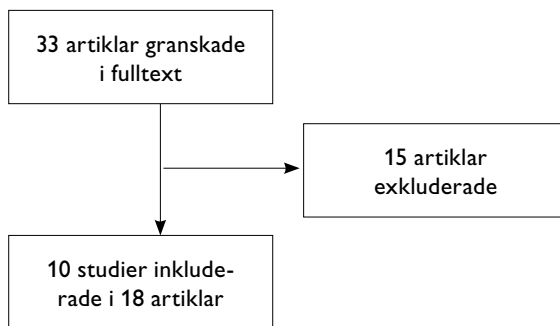
- Värdera effekten av TUVP i jämförelse med TURP gällande symptomlindring värderad med symptomformulär (företrädesvis IPSS), livskvalitet värderad med besvärfråga samt maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Vidare bedöma effekten på graden av flödesobstruktion samt, om patienten är KAD-bärare, andelen kateterfria efter behandling.
- Jämföra komplikationsrisker och bieffekter (inklusive påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation) på kort och lång sikt.
- Värdera behov av vårdresurser som operations- och vårdtider.
- Definiera patientgrupper som särskilt lämpar sig för metoden.

6.5.4 Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier från januari 1975 till november 2008 där TUVP jämförts med TURP inkluderades. Inklusion har också medgetts av randomiserade kontrollerade studier som tillkommit under processen via handsökning. Fullängdsartikel på engelska eller skandinaviska språk har krävts. Randomiserade kontrollerade studier ska ha lägst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 30 patienter per grupp (undantag Kupeli och medarbetare, tre månaders uppföljning [1]). Bortfallet ska vara högst 30 procent, utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats.

6.5.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Tio randomiserade kontrollerade studier har inkluderats i utvärderingen. Två studier inkluderade patienter i kronisk eller akut retention. Flera av studierna har delrapporterats, huvuddelen av resultaten är hämtade ur den senaste publikationen.



Figur 6.5.1 Flödesschema över urvalet av studier som jämfört TUVF med TURP och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

6.5.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusionskriterierna är angivna i alla studier, exklusionskriterierna i alla utom i studien av Kupeli och medarbetare [2]. Fyra studier inkluderade patienter konsekutivt. Endast en rapporterade hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts samt hur många potentiellt valbara patienter som inte kommit att delta.

I de tio studierna inkluderades totalt 990 patienter. I de två studier som rapporterade patienter med urinstämma inkluderades 298 patienter. Genomsnittsåldern per grupp vid inklusion varierade inom intervallet 59,8–72,8 år.

Prostatavolymer i de studier som inte rapporterade patienter med urinstämma var i genomsnitt per grupp 35,0–47,8 ml. I de två studier som inkluderade patienter med urinstämma var genomsnittet 48,4–54,3 ml. Fem studier rapporterade i stället prostatastorlek i vikt (1 ml motsvarar 1 g), genomsnittet i grupperna var där 25,9–51,7 gram.

Patienterna hade måttliga till uttalade besvär inför behandling (IPSS per grupp var i genomsnitt 13,7–26,6). Genomsnittet för maxflöde låg mellan 3,8 ml/s och 10,5 ml/s i grupperna i de studier som rapporte-

rade patienter med urinstämna. I de övriga studierna låg genomsnittet mellan 5,9 ml/s och 11 ml/s.

Metoder

I studierna användes vaporiseringselektroder av olika utförande och tillverkare. Elektrisk ström levererades med effekter varierande mellan 180 W och 400 W. I en studie angavs inte effekten.

Irrigationsvätskan innehöll i sex av studierna glycin, mannitol eller mannitol och sorbitol. Övriga fyra studier rapporterade inte vätskans sammansättning.

Profylaktisk antibiotika gavs till alla patienter i tre studier och enligt operatörens rutin i två studier. Övriga rapporterade inte eventuellt användande av profylaktisk antibiotika.

Studiekvalitet

Randomiseringsprocessen beskrevs endast i fyra studier. Samtliga studier redovisade "baseline"-värden av de effektmått som granskades, men två studier redovisade inte ålder på patienterna. Skillnaden i "baseline"-data mellan grupperna var som högst 3,4 poäng avseende IPSS respektive 1,3 ml/s avseende $Q_{\max}$. Åldersskillnaden mellan grupperna var upp till 5,9 år vilket kan återspegla att grupperna inte var helt jämförbara. Det kan i sin tur vara av betydelse för behandlingsutfallet.

Två studier använde sig av en blindad observatör för dataanalys. Övriga studier använde ingen sådan blindning.

Kupeli genomförde prostatabiopsi av samtliga patienter vilka randomiserats till TUVF och exkluderade därefter en patient med nyupptäckt prostatacancer [2]. Övriga studier exkluderade inte patienter efter randomisering.

Bortfallet i studierna varierade och endast i en studie analyserades resultaten enligt "intention-to-treat" [3].

Effektmått

IPSS var den mest använda symtomskalan, AUA-SS användes i två studier och AUA-7 i en studie. Alla studier rapporterade $Q_{\max}$ och komplikationer.

Tabell 6.5.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med TUVP jämförts med TURP. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier, se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land, (+ delpublikation)	Antal patienter TUVP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Cetinkaya et al, 1998 [4] (Cetinkaya et al, 1996 [5]) Turkiet Singelcenter	30 33	12 månader	Medelhög Rapporterade patienter med kronisk retention
Shokeir et al, 1997 [6], Saudiarabien Dubbelcenter	35 35	12 månader	Medelhög
Gallucci et al, 1998 [7], Italien Multicenter	70 80	12 månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före operation och efter 3 månader
Kaplan et al, 1998 [8], USA Singelcenter	32 32	12 månader	Medelhög
Kupeli B et al, 1998 [2], Turkiet Singelcenter	30 36	12 månader	Medelhög Ej definierade exklusionskriterier
Kupeli S et al, 1998 [1], Turkiet Singelcenter	30 30	3 månader	Medelhög
Hammadeh et al, 2000 [9] (Hammadeh et al, 1998 x 2, 2003 [10–12]) Storbritannien Singelcenter	55 54	60 månader	Medelhög Godtagbart bortfall upp till 36 månader (stort bortfall vid 60 månader)

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.5.1 fortsättning

Författare, år, referens, land, (+ delpublikation)	Antal patienter TUVPTURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
van Melick et al, 2003 [17] (van Melick et al, 2002 [13]) Nederländerna Singelcenter	50 46	12 månader	Medelhög Randomisering till 3 grupper (även kontaktlaser), tryck-flödesmätning före och 6 månader efter operation
Fowler et al, 2005 [3] (McAllister et al, 2003 [14]) Storbritannien Multicenter	115 120	24 månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före och 6 månader efter operation, rapporterade även patienter med retention
Nuhoglu et al, 2005 [15], Turkiet Singelcenter	37 40	60 månader	Medelhög Godtagbart bortfall upp till 3 månader (stort bortfall vid 60 månader)

Tabell 6.5.2 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med TUVP jämförts med TURP. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser.

Effektmått	Antal patienter TUVPTURP (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 12–24 månader	360 370 (8)	21,4 (13,7–26,5) 20,8 (14,6–26,6)
Maxflöde (ml/s) 12–24 månader	242 252 (6)	7,4 (3,8–8,9) 7,8 (3,8–8,8)
Besvär 12–24 månader	185 169 (3)	4,5 (3,7–4,9) 4,7 (3,8–5,0)

6.5.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

De inkluderade studierna tyder på att TUVP ger likvärdig symptomlindring och besvärsreduktion jämfört med TURP upp till två år. Vid uppföljning senare än ett år är patientunderlaget begränsat, men resultaten talar för att effekten är bestående. Båda metoderna åstadkommer vävnadsablation med likvärdig reduktion av avflödeshinder vilket återspeglas av jämförbara förbättringar av maximalt urinflöde.

Vårdkonsumtion

Det var en stor spridning avseende postoperativ kateterbehandlingstid. Den kvalitativt bästa studien redovisade i genomsnitt 4,9 dagars kateterbehandlingstid efter TUVP jämfört med 3,1 dagar efter TURP. Motsvarande värden varierade i övriga studier mellan 0,5–2 dagar efter TUVP respektive 2–4 dagar efter TURP. Genomsnittlig postoperativ vårdtid var 1,3–3,9 dagar efter TUVP respektive 2,5–4,7 dagar efter TURP.

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
6,1 (4,0–8,6) 5,5 (2,4–7,5)	0,39 (–0,07–0,84)	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
Ingen skillnad			
20,5 (16,9–25,6) 20,1 (18,2–21,2)	0,52 (–0,44–1,48)	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
Ingen skillnad			
1,6 (1,1–1,9) 1,6 (0,9–1,8)	0,01 (–0,25–0,27)	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
Ingen skillnad			

Tabell 6.5.3 Sammanfattning av förekomst av biverkningar, komplikationer eller andra oönskade händelser där behandling med TUVP jämförts med TURP i randomiserade kontrollerade studier. Tvåsidigt Fishers exakta test har använts för statistisk beräkning vid en totalförekomst på minst 10 händelser.

Effektmått	Antal patienter TUVP TURP (antal studier)	Förekomst i antal fall
Transfusion	484 506 (10)	3 17 Fördel TUVP $p < 0,05$
Uretrastriktur	484 506 (10)	10 13 $p > 0,05$
Blåshalsskleros	484 506 (10)	1 3
TUR-syndrom	484 506 (10)	0 1
Bestående urininkontinens	484 506 (10)	6 3
Omoperation pga ofullständig effekt inom 12 månader	304 307 (8)	7 $p > 0,05$
Omoperation pga ofullständig effekt inom 24 månader	390 400 (9)	13 7 $p > 0,05$
Omoperation pga ofullständig effekt inom 60 månader	391 403 (10)	17 11 $p > 0,05$

Komplikationer och biverkningar

Generellt verkar risken för komplikationer och biverkningar vara likvärdiga mellan TUVP och TURP. Den enda skillnad som framkommit i studierna tycks vara en lägre risk för signifikant blödning vid TUVP jämfört med TURP. Eftersom händelsefrekvensen för flera av komplikationerna var mycket låg är det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader mellan metoderna.

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
6 34	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
20 26	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
2 6	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
0 2	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
12 6	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
23 13	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
33 18	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
43 27	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Sexuell funktion var inte systematiskt studerad. Endast hälften av studierna angav frekvenser av postoperativ erektil dysfunktion (TUVF: 5–19 procent, TURP: 0–19 procent). TURP medför ofta att patienten får retrograd ejakulation postoperativt som konsekvens av att den inre uretrasfinktern medvetet resecceras för att förbättra avflödet från blåsan. Detta är en förväntad effekt som patienten upplyses om vid val

av behandling. Frekvensen av retrograd ejakulation är bara rapporterad av Fowler och medarbetare och tycks som förväntat vara lika hög efter TUVF som efter TURP [3].

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kronisk kateter (KAD)

Metoderna gav stora och likvärdiga förbättringar av maxflöde, vilket talar för en likvärdig minskning av avflödeshinder. Antagandet styrks av utfallet av tryck-flödesundersökningar som genomfördes i tre av studierna. Av totalt 990 patienter hade endast 54 patienter kateter före operationen (Fowler: 45 patienter [3], Cetinkaya: 9 patienter [4]). Fyrtio av de 45 patienterna i Fowler-studien blev kateterfria inom 50 dagar efter operationen. Cetinkaya angav inte hur stor andel som blev kateterfria [4].

Långtidsresultat

I en långtidsuppföljning av patienter som ingått i en randomiserad studie jämfördes TURP, kontaktlaserbehandling respektive TUVF efter sju respektive tio år [16,17]. I studien av Hammadeh och medarbetare följdes patienter som randomiserats till antingen TURP eller TUVF i fem år [11]. Bortfallet i dessa uppföljande studier var dock stort, och någon signifikant skillnad kunde inte påvisas i behov av omoperation eller funktion jämfört med TURP. En signifikant symtomförbättring kvarstod jämfört med skattningen som gjordes före behandling.

För vilka patienter lämpar sig metoden?

TUVF har prövats för samma patientgrupp som TURP, men det har övervägts om metoden också lämpar sig för patienter med högre operationsrisk pga den lägre risken för peroperativ blödning.

6.5.8 Diskussion

En viktig nackdel med TUVF-metoden är att den inte ger material för patologisk-anatomisk diagnos. TUVF tycks ge likvärdig symptomlindring som TURP. Likaså förefaller maximalt urinflöde och besvärsggrad förbättras i jämförbar utsträckning med båda metoderna. Gällande resultat efter längre tid än ett år är patientunderlaget begränsat, men data talar för att effekten består.

Andelen patienter med kateter pga urinretention var låg, men inget talar för att TUVF skulle vara mindre effektiv än TURP i att åstadkomma kateterfrihet.

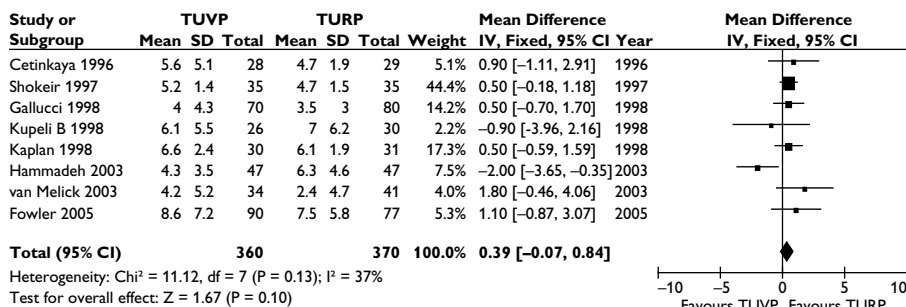
Risken för komplikationer var låg och jämförbar mellan metoderna, undantaget risken för perioperativ blödning, vilken tycks vara lägre vid TUVF.

Det förelåg en stor variation av vårdtidens längd mellan de olika studierna. Det är förvånande att vårdtiden efter TUVF inte säkert var kortare än efter TURP. Allmänt anses graden av postoperativ blödning vara den viktigaste parametern som styr vårdtidslängden. En tänkbar förklaring kan vara att det saknas objektiva kriterier för när patienterna skrivs ut. Detta kan innebära att samma rutiner tillämpades efter TUVF som efter TURP.

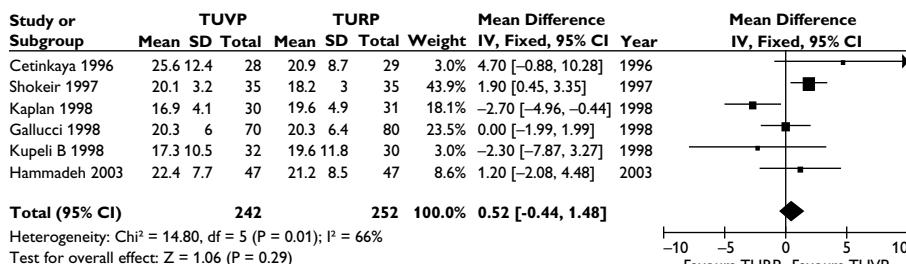
Mot bakgrund av den likvärdiga effekten och den lägre blödningsrisken är det svårt att förklara varför TUVF används i så begränsad omfattning. En förklaring kan vara att sällsynta men allvarliga komplikationer minskar acceptansen för en kirurgisk metod. Vid TUVF har man diskuterat risken för bestående ansträngningsinkontinens sekundär till sfinkterskada vid hög värmetillförsel mot den spetsiga (apikala) delen av prostata. I de ingående studierna drabbades nio av 990 patienter av bestående inkontinens fördelat på sex patienter efter TUVF och tre patienter efter TURP. Frekvensen i de randomiserade kontrollerade studierna är för låg för att bedöma om skillnaden är relevant.

Metaanalyser, TUVP jämfört med TURP

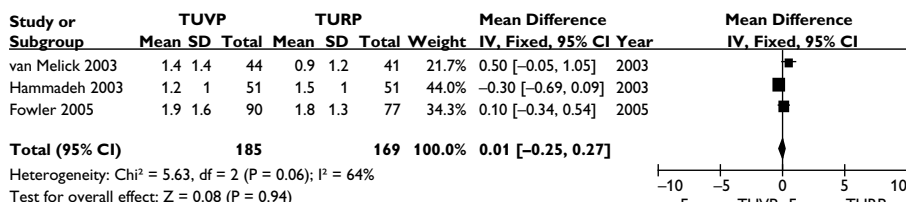
IPSS 12–24 månader



Q_{max} 12–24 månader



Besvär 12–24 månader



Kommentar: SD uppskattat för Kupeli B 1998 [2]. De värden som använts var större än 90 procent av de SD som rapporterats i samtliga studier vid resultat av motsvarande storlek (t ex vid IPSS 20 låg SD i 90 procent av fallen på 7,3 eller mindre, då har 7,3 använts). Shokeir [6] använde AUA-7, medan Gallucci [7] och Kaplan [8] använde AUA-SS, istället för IPSS. Dessa symtomskalor har dock bedömts vara mycket snarlika varandra varvid resultaten använts utan att räknas om.

Referenser

1. Kupeli S, Baltaci S, Soygur T, Aytac S, Yilmaz E, Budak M. A prospective randomized study of transurethral resection of the prostate and transurethral vaporization of the prostate as a therapeutic alternative in the management of men with BPH. *Eur Urol* 1998;34:15-8.
2. Kupeli B, Yalcinkaya F, Topaloglu H, Karabacak O, Gunlusoy B, Unal S. Efficacy of transurethral electrovaporization of the prostate with respect to standard transurethral resection. *J Endourol* 1998;12:591-4.
3. Fowler C, McAllister W, Plail R, Karim O, Yang Q. Randomised evaluation of alternative electrosurgical modalities to treat bladder outflow obstruction in men with benign prostatic hyperplasia. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, 1-30.
4. Cetinkaya M, Ulusoy E, Ozturk B, Inal G, Memis A, Akdemir O. Transurethral resection or electrovaporization in the treatment of BPH. *Br J Urol* 1998;81:652-4.
5. Cetinkaya M, Ulusoy E, Adsan O, Saglam H, Ozturk B, Basay S. Comparative early results of transurethral electroresection and transurethral electrovaporization in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1996;78:901-3.
6. Shokeir AA, al-Sisi H, Farage YM, el-Maaboud MA, Saeed M, Mutabagani H. Transurethral prostatectomy: a prospective randomized study of conventional resection and electrovaporization in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1997;80:570-4.
7. Gallucci M, Puppo P, Perachino M, Fortunato P, Muto G, Breda G, et al. Transurethral electrovaporization of the prostate vs. transurethral resection. Results of a multicentric, randomized clinical study on 150 patients. *Eur Urol* 1998;33:359-64.
8. Kaplan SA, Laor E, Fatal M, Te AE. Transurethral resection of the prostate versus transurethral electrovaporization of the prostate: a blinded, prospective comparative study with 1-year followup. *J Urol* 1998;159:454-8.
9. Hammadeh MY, Madaan S, Singh M, Philp T. A 3-year follow-up of a prospective randomized trial comparing transurethral electrovaporization of the prostate with standard transurethral prostatectomy. *BJU Int* 2000;86:648-51.
10. Hammadeh MY, Fowles GA, Singh M, Philp T. Transurethral electrovaporization of the prostate--a possible alternative to transurethral resection: a one-year follow-up of a prospective randomized trial. *Br J Urol* 1998;81:721-5.
11. Hammadeh MY, Madaan S, Hines J, Philp T. 5-year outcome of a prospective randomized trial to compare transurethral electrovaporization of the prostate and standard transurethral resection. *Urology* 2003;61:1166-71.
12. Hammadeh MY, Madaan S, Singh M, Philp T. Two-year follow-up of a prospective randomised trial of electrovaporization versus resection of prostate. *Eur Urol* 1998;34:188-92.
13. van Melick HH, Van Venrooij GE, Eckhardt MD, Boon TA. A randomized controlled trial comparing transurethral resection of the prostate, contact laser

prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia: urodynamic effects. *J Urol* 2002;168:1058-62.

14. McAllister WJ, Karim O, Plail RO, Samra DR, Steggall MJ, Yang Q, et al. Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than conventional transurethral resection of the prostate? *BJU Int* 2003;91:211-4.

15. Nuhoglu B, Ayyildiz A, Fidan V, Ersoy E, Huri E, Germiyanogu C. Transurethral electrovaporization of the prostate: is it any better than standard

transurethral prostatectomy? 5-year follow-up. *J Endourol* 2005;19:79-82.

16. Hoekstra RJ, van Melick HH, Kok ET, Ruud Bosch JL. A 10-year follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy and electrovaporization in men with benign prostatic hyperplasia; long-term results of a randomized controlled trial. *BJU*;106:822-6.

17. van Melick HH, van Venrooij GE, Boon TA. Long-term follow-up after transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy, and electrovaporization. *Urology* 2003;62:1029-34.

6.6 Bipolär transuretral elektrovaporisation av prostata (B-TUVP)

6.6.1 Evidensgraderade resultat

- Bipolär TUVP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP (monopolär). IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 14 poäng (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter bipolär TUVP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 11 ml/s (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att avgöra om det är någon skillnad mellan bipolär TUVP och TURP när det gäller effekt på patientens besvärsggrad (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma behandling med bipolär TUVP i relation till TURP när det gäller risk för blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

6.6.2 Inledning

Bipolär transuretral vaporisation/resektion av prostata har lanserats av flera tillverkare av transuretrala instrument och har ännu ingen enhetlig terminologi (TURIS – Transuretral Resection in Saline; PK-TURP – Plasmakinetiskt – TURP; PKRP – plasmakinetisk resektion av prostata). Genom användning av skilda elektroder kan tekniken användas för såväl transuretral resektion (B-TURP) som transuretral vaporisation av prostata (B-TUVP).

Bipolär teknik, också kallad plasmakinetisk teknik, innebär att de två elektroderna vid operationen är belägna nära varandra i spetsen av instrumentet och åtskilda av en keramisk isolering. Olika instrumenttillverkare har skilda lösningar och det är därför möjligt att systemen inte är helt jämförbara [1]. Eftersom elektriciteten, som genom uppvärmning ger vävnadseffekt, passerar mellan två närliggande elektroder kan elektrolythaltig spolvätska användas. I den initiala fasen vid skärning leds strömmen ut i spolvätskan och först när en ljusbåge etablerats startar den skärande eller koagulerande effekten. Spänningen i systemet behöver därför vara högre

initialt och detta har man löst tekniskt genom att använda strömgeneratorer som automatiskt reglerar spänningen. Sammantaget sker koagulation vid lägre spänning än i monopolära system och därmed också vid lägre vävnadstemperaturer och med lägre koagulationsdjup [2].

Tekniken användes initialt för vaporisation (förångning av vävnaden) (B-TUVP) och efter fortsatt utveckling av tekniken för resektion (B-TURP). En nackdel med vaporisationstekniken är att den inte ger tillgång till vävnad för ställande av patologisk-anatomisk diagnos. Det har också funnits farhågor om att vaporisationstekniken skulle kunna skada sfinkterområdet, vilket har lett till försiktigare behandling i detta område och sämre långtidsresultat, samt utveckling av hybridtekniker med i huvudsak vaporisation, men med tillägg av resektion i apexområdet [3]. Dessa aspekter samt mer uttalade irritativa symtom efter operationen har också angivits som orsak till minskad användning [4].

Vid bipolär operation används vanligen ett grovt resektoskop av genomspolningstyp (26–27 Ch) och där instrumentgrovleken kan påverka risken för t ex postoperativ uretrastriktur. Förbättrade vårddata (mindre blödning, mindre risk för TUR-syndrom, kortare katetertid och vårdtid) har angivits som fördelar med den bipolära metoden.

6.6.3 Frågeställningar

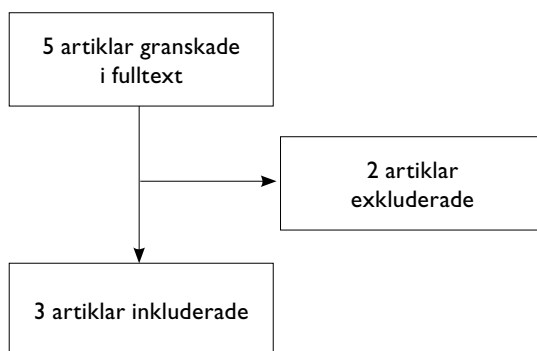
- Vilken effekt har B-TUVP i jämförelse med TURP gällande symptomlindring värderad med symptomformulär (företrädesvis IPSS), livskvalitet värderad med besvärfråga samt maximalt urinflöde ($Q_{\max}$)?
- Vilken är effekten på graden av flödesobstruktion samt, om patienten har kateter, hur stor andel behandlade patienter blir kateterfria efter behandling?
- Vilka komplikationsrisker och bieffekter (inklusive påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation) föreligger på kort och lång sikt?
- Vilket behov av vårdresurser såsom operations- och vårdtider har metoden?
- Vilka patientgrupper lämpar sig särskilt för metoden?

6.6.4 Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier från januari 1975 till november 2008 där B-TUVP jämförts med TURP har inkluderats. Inklusion har också medgetts av randomiserade kontrollerade studier som tillkommer under processen via handsökning. Fullängdsartikel på skandinaviska eller engelska språk har krävts. Randomiserade kontrollerade studier ska ha lägst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 30 patienter per grupp. Bortfallet ska vara högst 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats.

6.6.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Fem randomiserade kontrollerade studier har identifierats som beskriver B-TUVP (vaporisation). Endast två studier hade acceptabel kvalitet där Tefekli och medarbetare använde en modifikation av vaporiseringstekniken och kompletterade vaporisation av sidoloberna med resektion av apexpartiet på prostata [5,6]. En studie har publicerat en preliminär rapport och har adekvat redovisat perioperativa och omedelbart postoperativa data, men har uteslutits från uppföljning av funktionella resultat pga alltför stort bortfall i uppföljningen [7].



Figur 6.6.1 Flödesschema över urvalet av studier som jämfört B-TUVP med TURP och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

Två studier gäller samma patientmaterial och redovisar en långtidsuppföljning för en mycket liten grupp patienter och med otillfredsställande redovisning av bortfall [8,9].

6.6.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i de redovisade studierna. Det framgår inte hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts samt hur många potentiellt valbara som exkluderats. Randomiseringsprocessen var tydligt angiven i en studie [7]. Två studier uteslöt patienter med körtlar över 80 ml [6,7]. I övrigt ansluter kriterierna till de allmänt accepterade. Totalt har 256 patienter randomiserats. Den genomsnittliga åldern var 63–68,7 år (B-TUVP), respektive 60–69,4 år (TURP). Prostatavolymerna förefaller vara lägre i studien av Hon och medarbetare [6] (i genomsnitt 38 respektive 40 ml) och i studien av Dunsmuir och medarbetare (36 respektive 42 ml) [7] jämfört med 50 respektive 54 ml i studien av Tefekli och medarbetare [5]. Patienterna hade tämligen uttalade symtom före behandling mätt med IPSS, som varierade per grupp mellan 17 och 24 poäng. Besvärsgrad angavs i en studie och var 4,2–4,3. $Q_{\max}$ föreföll lägre i studien av Tefekli och medarbetare (7,8 respektive 8,3 ml/s) [5] än hos Dunsmuir och medarbetare (9,6 respektive 10,4 ml/s) [7] och Hon och medarbetare (12,0 respektive 11,9 ml/s) [6]. Inga patienter med kateter behandlades i studien av Dunsmuir och medarbetare [7], men andelen patienter med kateter redovisades i båda de andra studierna [5,6].

Metoder

Vid den bipolära tekniken anger en studie att ett genomspolningsresektoskop, 27 Ch använts, vid standard-TURP ett instrument på 26 Ch [5]. Två studier anger inte instrumentstorlek [6,7]. Hybridmetoden innebär att vävnad för patologisk anatomisk diagnos erhålls [5].

Studiekvalitet

Ingen studie beskriver hur många av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts eller hur många potentiellt valbara som exkluderats. Att dessa uppgifter saknas sänker

bevisvärdet, eftersom varken operatörer eller patienter var blindade för behandlingsmetoden. Randomiseringen ledde dock till en jämn fördelning mellan grupperna avseende betydelsefulla kliniska parametrar. Rapporteringsprincipen "last observation carried forward" är inte diskuterad i någon av studierna. Tiden till avlägsnande av kateter hade inte standardiserats. I en studie gjordes uppföljningen av en sjuksköterska som inte kände till vilken operationsteknik som använts [6].

Effektmått

Båda de inkluderade studierna har rapporterat IPSS och $Q_{\max}$. Besvärfrågan i IPSS har redovisats endast i en av studierna. Komplikationer har redovisats som sekundära effektmått.

Tabell 6.6.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med B-TUVP jämförts med TURP. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier, se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land	Antal patienter B-TUVP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentar
Dunsmuir et al, 2003 [7], Australien Multicenter (preliminär rapport)	30 21	3 månader	Medelhög Randomisering beskriven, inget bortfall, powerberäkning gjord (här delrapporterad), antal operatörer inte angivet, endast perioperativa data
Tefekli et al, 2005 [5], Turkiet Singelcenter Hybridteknik	51 50	12 månader	Medelhög Randomisering inte beskriven, bortfall redovisat, 2 operatörer, 16 KAD i B-TUVP-gruppen och 13 KAD i TURP-gruppen, mindre B-TURP som tillägg till B-TUVP
Hon et al, 2006 [6], Storbritannien Singelcenter	81 79	8,5 månader	Medelhög Randomisering beskriven, bortfall inte redovisat, flera operatörer, 13 KAD i B-TUVP-gruppen och 8 KAD i TURP-gruppen, Otis uretrotomi vid alla operationer

Tabell 6.6.2 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med B-TUVP jämförts med TURP. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser.

Effektmått	Antal patienter B-TUVP TURP (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 6–12 månader	125 120 (2)	21,3 (21,3–21,3) 20,5 (20,4–20,6)
Maxflöde (ml/s) 6–12 månader	125 120 (2)	10,4 (7,8–12,0) 10,6 (7,3–11,9)
Besvär 6–12 månader	81 79 (1)	4,2 4,3

6.6.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

Bipolär TUVP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 13,5 poäng med båda metoderna. Även om den genomsnittliga effektskillnaden i IPSS var statistiskt signifikant till fördel för TURP, var skillnaden av marginell storlek (0,62 poäng) och bedöms därför sakna klinisk relevans. Gällande effekterna på maximalt urinflöde och besvärsgrad tycks metoderna vara likvärdiga.

Vårdkonsumtion

Ingen skillnad i operationstid kunde påvisas, en studie visade kortare operationstid och två studier visade längre för TUVP [5]. Tefekli och medarbetare påvisade en skillnad i postoperativ katetertid, men hade ingen tydlig rutin för kateterdragning och angav inte postoperativ vårdtid. Vårdtiden speglar vanligen katetertiden, och en studie hade standardiserat kateterdragning till dag 2 och noterade sedan andelen av patienter som återfick katetern och fann lika andel i båda grupperna [6]. Trots detta var vårdtiden något kortare vid B-TUVP jämfört med TURP (3,0 respektive 3,4 dagar, $p < 0,05$).

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
7,8 (7,7–7,9) 7,1 (6,9–7,3)	0,62 (0,02–1,21) Fördel TURP, marginell skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
22,3 (17,2–25,6) 20,9 (16,9–23,5)	0,47 (–1,05–1,99) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
1,7 1,5	0,20 (–0,28– 0,68) Ingen skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

Komplikationer och biverkningar

Ingen studie beskriver någon mortalitet i anslutning till ingreppet. Blödnigen har mätts i en studie och någon skillnad kunde där inte påvisas. Transfusionsbehov är svårt att värdera eftersom många medarbetares bedömningar ligger bakom beslutet att ge blod. Inga akuta omoperationer redovisades. Den studie som mätte resorption av spolvätska kunde inte påvisa någon skillnad och inga manifesta TUR-syndrom observerades. En studie redovisar miktionsproblem (dysuri) postoperativt och noterar detta hos fler patienter efter B-TUVP. I tre respektive ett fall (TURP) ledde det till rekateterisering [5]. Dunsmuir rapporterade att en större andel efter B-TUVP (19 procent) krävde rekateterisering efter initial kateterdragning jämfört med TURP (1 procent) medan andelen hos Hon var lika stor (27 respektive 32 procent) [6,7]. När det gäller risk för bestående urininkontinens förefaller det inte vara någon skillnad mellan metoderna. Eftersom händelsefrekvensen för komplikationerna var mycket låg är det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader mellan metoderna.

Tabell 6.6.3 Sammanfattning av förekomst av biverkningar, komplikationer eller andra oönskade händelser där behandling med B-TUVP jämförts med TURP i randomiserade kontrollerade studier.

Effektmått	Antal patienter B-TUVP TURP (antal studier)	Förekomst i antal fall
Transfusion	132 129 (2)	1 5
Uretrastriktur	132 129 (2)	3 2
Blåshalsskleros	132 129 (2)	1 2
Bestående urininkontinens	132 129 (2)	0 1
Omoperation pga blödning	162 150 (3)	0 4

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Retrograd ejakulation redovisades av Tefekli och medarbetare och var lika vanligt i båda grupperna [5].

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kronisk kateter (KAD)

Det förefaller som om alla patienter med kateter före operationen kunnat bli av med katetern efteråt.

Fynd av prostatacancer

I en studie hade 8 av 79 patienter i TURP-gruppen prostatacancer vid mikroskopisk undersökning av borttagen vävnad, sju patienter hade T1a-tumör och en patient T1b-tumör [6]. En studie anger inte om den

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
8 39	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
23 16	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
8 16	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
0 8	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
0 27	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

minimala resektionen resulterade i diagnos av prostatacancer hos någon patient, medan åtta cancerfall diagnostiserades i TURP-gruppen [5].

6.6.8 Diskussion

Ingen relevant skillnad i funktionellt utfall eller förbättring av besvär kunde påvisas mellan B-TUVP och TURP. Viktigt att notera är att studierna i huvudsak var designade för att påvisa skillnader i operationsförlopp och den nära postoperativa perioden.

Ho och medarbetare hävdade i en översikt att vaporisationsmetoden sannolikt inte har någon framtid pga avsaknaden av preparat efter operationen samt att metoden krävde försiktighet i apexområdet och därmed gav försämrade långtidsresultat [3]. I de granskade studierna (där Tefekli och

medarbetare redovisar en hybridteknik [5]), tycks dock bipolär vaporisation ge likvärdiga funktionella resultat som konventionell TURP, men observationstider på mer än ett år saknas.

Metoden har lanserats för sin möjlighet att minska perioperativa komplikationer såsom blödning och TUR-syndrom. Föreliggande studier kan inte säkert påvisa detta, och en studie som mätte sänkning av Na/s kunde inte påvisa någon skillnad jämfört med monopolär TURP [6]. En av studierna anger förbättrad sikt vid operationen [5]. TUVF-tekniken ökade den postoperativa irritationen i urinvägarna och risken för rekate-terisering, och en av studierna anger också högre risk för uretrastriktur [5]. Hons studie visar inte någon skillnad i risken för uretrastriktur, men använde profylaktisk uretrotomi enligt Otis [6]. Risken för uretrastrik-tur kan också vara relaterad till instrumentets grovlek.

En nackdel med vaporiseringsmetoder är att vävnad inte kan undersökas postoperativt, vilket illustreras av att 10 procent av patienterna i TURP-gruppen i en av studierna visade sig ha cancer jämfört med ingen i vaporiseringsgruppen [6]. Hybridmetoden förbättrade inte diagnostiken av prostatacancer [5].

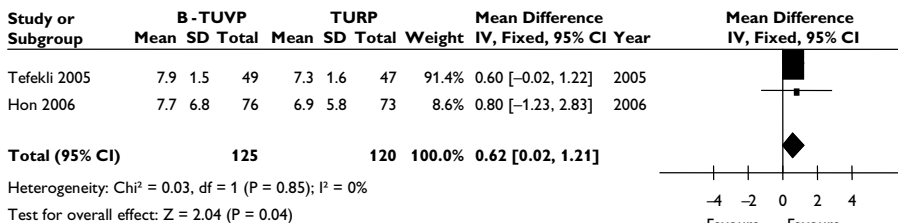
Studier som tillkommit efter november 2008

En ytterligare randomiserad studie som jämför bipolär vaporisation med monopolär TURP har identifierats [10]. Studien innefattade 155 patienter (75 B-TUVF och 80 TURP) och hade en observationstid på sex månader. Prostatavolymen mätt med TRUL visade en likvärdig minskning efter operationen.

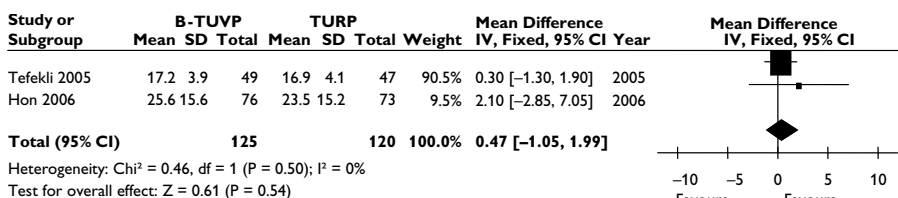
B-TUVF gav lägre peroperativ blödning, kortare operationstid samt kortare katetertid och vårdtid jämfört med monopolär TURP. De funktionella resultaten var lika. Den tillkommande studien ökar sannolikheten för att blödningskomplikationer är lägre med B-TUVF än med TURP.

Metaanalyser, B-TUVP jämfört med TURP

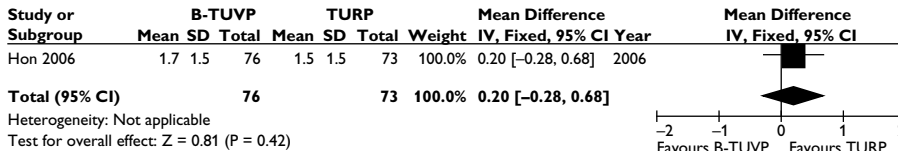
IPSS 6–12 månader



$Q_{\max}$ 6–12 månader



Besvär 6–12 månader



Referenser

1. Faul P, Schlenker B, Gratzke C, Stief CG, Reich O, Hahn RG. Clinical and technical aspects of bipolar transurethral prostate resection. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:318-23.
2. Smith D, Khoubehi B, Patel A. Bipolar electrosurgery for benign prostatic hyperplasia: transurethral electrovaporization and resection of the prostate. *Curr Opin Urol* 2005;15:95-100.
3. Ho HS, Cheng CW. Bipolar transurethral resection of prostate: a new reference standard? *Curr Opin Urol* 2008;18:50-5.
4. Barba M, Leyh H, Hartung R. New technologies in transurethral resection of the prostate. *Curr Opin Urol*. 2000;10:9-14.
5. Tefekli A, Muslumanoglu AY, Baykal M, Binbay M, Tas A, Altunrende F. A hybrid technique using bipolar energy in transurethral prostate surgery: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 2005;174:1339-43.
6. Hon NH, Brathwaite D, Hussain Z, Ghiblawi S, Brace H, Hayne D, et al. A prospective, randomized trial comparing conventional transurethral prostate resection with PlasmaKinetic vaporization of the prostate: physiological changes, early complications and long-term followup. *J Urol* 2006;176:205-9.
7. Dunsmuir WD, McFarlane JP, Tan A, Dowling C, Downie J, Kourambas J, et al. Gyrus(trademark) bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: A randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2003;6:182-186.
8. Karaman MI, Kaya C, Ozturk M, Gurdal M, Kirecci S, Pirincci N. Comparison of transurethral vaporization using PlasmaKinetic energy and transurethral resection of prostate: 1-year follow-up. *J Endourol* 2005;19:734-7.
9. Kaya C, Ilktac A, Gokmen E, Ozturk M, Karaman IM. The long-term results of transurethral vaporization of the prostate using plasmakinetic energy. *BJU Int* 2007;99:845-8.
10. Geavlete B, Multescu R, Dragutescu M, Jecu M, Georgescu D, Geavlete P. Transurethral resection (TUR) in saline plasma vaporization of the prostate vs standard TUR of the prostate, the better choice in benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2010;106:1695-9.

6.7 Transuretral incision av prostata (TUIP)

6.7.1 Evidensgraderade resultat

- TUIP kan användas som alternativ metod till TURP vid små prostatakörtlar (mindre än cirka 30 gram), men metoden är otillräckligt utprövad för patienter med kateter.
- TUIP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. Förbättringen enligt Madsen-Iversens symtomskala är i genomsnitt cirka 10 poäng (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter TUIP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 10 ml/s (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Patientens besvär, värderat som andel patienter som själva anger att behandlingen varit framgångsrik, lindras i samma utsträckning efter TUIP som efter TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Risken för omoperation pga ofullständig effekt är högre efter TUIP jämfört med TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att bedöma behandling med TUIP i relation till TURP när det gäller risk för blödning, TUR-syndrom, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

6.7.2 Inledning

Transuretral incision av prostata har använts för att förbättra besvär och undanröja obstruktion när orsaken bedöms vara en icke eller obetydligt förstörd prostata. I denna patientgrupp har en stor andel av patienterna med besvär ingen obstruktion utan en svag detrusormuskel, varför preoperativ utredning med urodynamisk undersökning är speciellt värdefullt. Vanligen har övre gränsen för prostatastorlek angivits till 30 gram, detta sannolikt utifrån en värdering i den första publikationen kring metoden [1]. En prominent tredje prostatalob har också angivits ge sämre resultat [2].

Transuretral incision av prostata genomförs med samma instrument som TURP, men med användning av en annan typ av skärelektrod. Olika varianter av tekniken har beskrivits, med en eller två incisioner,

och det finns skilda uppfattningar rörande vilken metod som är bäst. En randomiserad studie som jämförde en respektive två incisioner visade likvärdiga funktionella resultat, medan risken för omoperation var något större efter unilateral operation [3]. Snittet eller snitten (incision) görs från blåsbotten genom blåshalsen och prostata ned till kollikelnivå. En liknande teknik, kallad blåshalsincision, används vid postoperativ striktur i blåshalsen. Tekniken vid TUIP är enklare än TURP och anses ge mindre blödning och kortare efterförlopp. Man har även diskuterat att risken för postoperativ blåshalsstriktur är lägre efter TUIP jämfört med TURP, särskilt vid liten prostatavolym [2]. Eftersom ingen vävnad avlägsnas ges inte möjlighet till patologisk-anatomisk diagnos.

6.7.3 Frågeställningar

- Vilken effekt har TUIP i jämförelse med TURP gällande symptomlindring värderad med symptomformulär (företrädesvis IPSS), livskvalitet värderad med besvärfråga samt maximalt urinflöde (Q_{max})?
- Vilken är effekten på graden av flödesobstruktion samt, om patienten har kateter, hur stor andel av patienterna blir kateterfria efter behandling?
- Vilka komplikationsrisker och bieffekter (inkluderande påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation) finns på kort och lång sikt?
- Vilket behov av vårdresurser såsom operations- och vårdtider har metoden?
- Vilka patientgrupper lämpar sig särskilt för metoden?

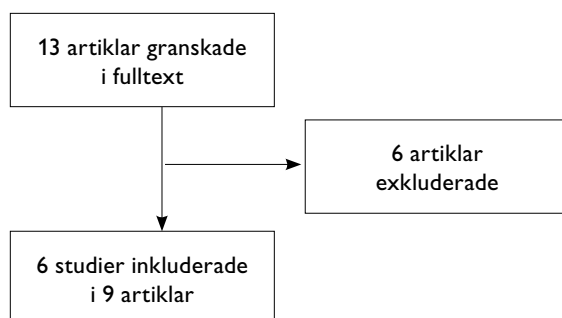
6.7.4 Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier från januari 1975 till november 2008 där TUIP jämförts med TURP. Inklusion har också medgetts av randomiserade kontrollerade studier som tillkommer under processen via handsökning. Fullängdsartikel på engelska eller skandinaviska språk har krävts. Randomiserade kontrollerade studier ska ha lägst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 30 patienter per grupp. Bortfallet ska vara högst 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med valide-

rat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats.

6.7.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Elva randomiserade kontrollerade studier har identifierats. En studie uteslöts eftersom metoden var mini-TURP kombinerad med TUIP [4]. Ytterligare en studie uteslöts eftersom metoden var incision med kall kniv [5]. En studie omfattande endast tre månaders uppföljning och uteslöts av detta skäl [6]. Tre studier uteslöts eftersom antalet inkluderade patienter var lågt [7–9]. En av studierna har delrapporterats, huvuddelen av resultaten är hämtade ur de senaste rapporterna [10,11]. Flera av studierna är äldre och genomförda innan patientadministrerade symptomformulär allmänt användes. En studie [12] redovisar resultaten som en bedömning av patienten i fyra steg från ”excellent” till ”sämre” och tre studier använder Madsen-Iversens symtomskala [10,11,13]. Endast en studie värderar utfallet med IPSS [14]. För att komplettera data från studier som endast redovisat resultat i figur [11,13] har data hämtats ur en systematisk översikt [15] eftersom författaren sannolikt kunnat komplettera data för utfall genom tillgång till originaldata. En kohortstudie har identifierats [16].



Figur 6.7.1 Flödesschema över urvalet av studier som jämfört TUIP med TURP och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

6.7.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i samtliga studier. Jahnson och medarbetare rapporterar att alla patienter som uppfyllde kriterierna är konsekutivt inkluderade [13]. Riehmman och medarbetare anger bortfall efter randomisering (3 av 120 patienter) samt vid uppföljningen [11]. Det framgår inte i någon studie hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts och oftast inte heller hur många potentiellt valbara som exkluderats.

I de fem inkluderade studierna har sammanlagt 585 patienter inkluderats. Endast ett fåtal patienter med kateter är inkluderade i några av studierna [10,13], sammanlagt 29 patienter. Genomsnittsålder per grupp vid inklusion varierade inom intervallet 63–71 år. Alla studier begränsade prostatavolymen vid inklusion till vanligen mindre än 30 gram. Patienterna hade måttliga till uttalade symtom före behandling. Medelvärdet på Madsen-Iversen poängskala var i de tre studierna cirka 15 poäng. IPSS användes i en studie och var i genomsnitt 17 poäng före behandling. Samma studie använde en idag etablerad metod för värdering av besvärsgång [14]. $Q_{\max}$ angavs i samtliga studier och var för de patienter som kunde miktera 7,9–11,1 ml/s. Tryck-flödesmätning genomfördes i en studie [14]. Studierna som jämför TUIP med TURP har således genomgående rekryterat patienter med låg prostatavolym. Riehmman och medarbetare uteslöt patienter med tertiuslob större än 2 gram [11]. I övrigt skiljer sig inte inklusions- och exklusionskriterierna från de allmänt accepterade. Urodynamisk undersökning med fynd av obstruktion har krävts i endast en studie [14].

Metoder

I två studier har bilateral incision gjorts i prostatiska uretra, i de övriga unilateral [13,14]. Den transuretrala resektionen (TURP) har gjorts enligt gängse principer i alla studier. Antalet operatörer är inte angivet i studierna. Ingen studie hade en förutbestämd regel för avlägsnandet av katetern, varför postoperativ tid med kvarliggande kateter är svårbedömd. En studie innehöll postoperativ cystoskopi [13]. Ingen av studierna värderade sexuell funktion före och efter behandling med en validerad metod. Eftersom primär retrograd ejakulation är ovanligt har

dock uppgiften om postoperativ retrograd ejakulation accepterats som postoperativt utfallsmått.

Studiekvalitet

I samtliga studier är randomiseringsprocessen bristfälligt beskriven. Eventuellt bortfall efter randomiseringen är endast beskrivet i två studier [11,13]. Avsaknaden av uppgifter sänker bevisvärdet eftersom både operatör och patient varit medvetna om behandlingsmetoden. Randomiseringen ledde dock till jämn fördelning mellan grupperna avseende betydelsefulla kliniska parametrar. Bortfallet ökar med observationstiden varför resultaten vid observationstider längre än 12 månader är svåra att värdera. Ingen studie klargör om principerna "intention-to-treat" eller "last observation carried forward" har följts vid uppföljningen. Riehmman anger att den sista tillgängliga observationen för de patienter som fått annan behandling eller avlidit (men inte vid bortfall av annan anledning) använts vid utvärderingen [11].

Effektmått

$Q_{\max}$ har använts för att bedöma förbättring av urinflöde. Flertalet studier är gjorda före det att IPSS var en allmänt accepterad metod för att bedöma symtom respektive besvärsggrad. Två av de inkluderade studierna har utvärderat symtom enligt Madsen-Iversen, medan IPSS har använts i en av studierna.

Tabell 6.7.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med TUIP jämförts med TURP. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Antal patienter TUIP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Dörflinger et al, 1992 [10], Danmark Singelcenter	29 31	12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej angivet, 9 patienter med KAD i TUIP-gruppen och 5 KAD i TURP-gruppen
Soonawalla et al, 1992 [12], Indien Singelcenter	110 110	12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej angivet
Riehmman et al, 1995 [11], USA (Larsen et al, 1987 Christensen et al, 1990 [17,18]) Singelcenter	56 61	12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej angivet, resultat endast i figur (resultat efter 12 månader från Yang, 2001 [15])
Jahnsen et al, 1998 [13], Sverige Multicenter	43 42	12 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej angivet, 7 patienter med KAD i TUIP-gruppen och 8 KAD i TURP-gruppen, resultat delvis endast i figur (resultat efter 12 månader från Yang, 2001 [15]).
Tkocz et al, 2002 [14], Polen Singelcenter	50 50	24 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, antal operatörer ej angivet

6.7.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

De inkluderade studierna tyder på att TUIP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. Det maximala urinflödet tycks dock öka i mindre utsträckning efter TUIP jämfört med TURP på kort sikt.

Vårdkonsumtion

Flera av studierna är äldre och i enlighet med den tidens tradition är antalet vård dagar högt. I en av studierna angavs inte vårdtid [14]. Det förelåg inte i någon studie standardisering av behovet av slutenvård. En studie hade lika vårdtid för TUIP och TURP (tre vård dagar) medan två hade kortare vårdtid för TUIP (3,0–6,0 vård dagar) än för TURP (4,3–7,2 vård dagar). En studie angav inte vård dagar utan postoperativ katetertid och fann att katetertiden var längre för TUIP (2,8 dagar) jämfört med TURP (1,4 dagar) [13]. Operationstiden anges kortare för TUIP i alla studier.

Komplikationer och biverkningar

Studierna visar en mortalitet som tycks högre än vad som föreligger idag. Alla dödsfall utom ett finns i en studie. Av tabellen framgår att övriga komplikationer och biverkningar var ovanliga, men förefaller högre efter TURP än efter TUIP. Blödning som kan resultera i omoperation och förlängd vårdtid mättes i tre studier [10,11,13]. I alla studierna var blödningen signifikant lägre för TUIP, i genomsnitt 10–54 ml för TUIP jämfört med 65–211 ml för TURP. Utöver detta har transfusionsbehov noterats i några av studierna. Inte i någon av studierna har man dock tillämpat ett standardiserat beslutsstöd för behovet av transfusion. Totalt 43 av 289 patienter transfunderades efter TURP och 0 av 293 efter TUIP. I studien av Jahnson och medarbetare genomfördes cystoskopi efter 24 månader, och man påvisade en högre andel av incisioner som slutits samt sammanväxningar mellan prostataloberna i TUIP-gruppen [13,14]. Eftersom händelsefrekvensen för flera komplikationer var mycket låg är det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader mellan metoderna. Merparten av komplikationerna förefaller dessutom inte ha registrerats systematiskt i flera av studierna.

Tabell 6.7.2 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med TUIP jämförts med TURP. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalysen.

Effektmått	Antal patienter TUIP TURP (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
Madsen-Iversen (poäng)	102	15,7 (15,4–16)
6–12 månader	104 (3)	15,4 (15,1–15,8)
IPSS – poäng	50	17,1
24 månader	50 (1)	17,2
Maxflöde (ml/s)	164	8,7 (7,9–10,0)
6–12 månader	162 (4)	8,9 (8,0–11,1)
Maxflöde (ml/s)	76	7,8 (7,6–7,9)
24 månader	71 (2)	7,7 (6,9–8,0)
Besvär (andel patienter som subjektivt anger framgångsrik behandling) 6–12 månader	197 210 (3)	
Besvär	50	4,6
24 månader	50 (1)	4,4

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
5,3 (4,3–6,0) 4,7 (3,5–5,6)	0,12 (–0,95–1,20) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision Företrädesvis äldre studier, TURP-metodens resultat har sannolikt förbättrats
4,1 5,1	–1,0 (–6,12–4,12) Ingen skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
17,5 (14,5–19,5) 19,9 (19,3–20,2)	–3,96 (–6,06– –1,85) Fördel TURP	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet Företrädesvis äldre stu- dier, TURP-metoden har sannolikt förbättrats
18,3 (16,9–18,9) 19,2 (17,6–19,9)	–0,79 (–4,80–3,22) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
(74–95,5%) (78–90%)	Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
2,1 1,9	0,2 (–1,10–1,50) Ingen skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

Tabell 6.7.3 Sammanfattning av förekomst av biverkningar, komplikationer eller andra oönskade händelser där behandling med TUIP jämförts med TURP i randomiserade kontrollerade studier. Tvåsidigt Fishers exakta test har använts för statistisk beräkning vid en totalförekomst på minst 10 händelser.

Effektmått	Antal patienter TUIP TURP (antal studier)	Förekomst i antal fall
Mortalitet oavsett orsak	289 293 (5)	1 3
Uretrastriktur	289 293 (5)	5 3
Blåshalsskleros	289 293 (5)	1 8
TUR-syndrom	289 293 (5)	0 7
Bestående urininkontinens	289 293 (5)	0 0
Omoperation pga blödning	289 293 (5)	0 3
Omoperation pga perforation	110 110 (1)	2 3
Omoperation pga ofullständig effekt	289 293 (5)	38 20
Fördel TURP, $p < 0,05$		

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
3 10	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
17 10	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision Antal av klinisk signifikans, ej cystoskopifynd
3 27	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision Antal av klinisk signifikans, ej cystoskopifynd
0 24	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
0 0	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
0 10	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
18 27	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision Rapporterat enbart i en studie [12]
131 68	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Ingen av studierna innehåller systematisk värdering av sexuell funktion. En studie angav att det inte var någon skillnad mellan grupperna efter behandling. Sammantaget anges att 5–35 procent har retrograd ejakulation efter TUIP och 27–68 procent efter TURP. Eftersom retrograd ejakulation är ovanligt preoperativt speglar detta sannolikt en reell skillnad mellan metoderna med högre risk efter TURP.

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kronisk kateter (KAD)

Ingen särskild redovisning har givits rörande de patienter som hade kateter före operationen.

Uretraresistensen (LinPURR) minskade påtagligt i båda grupperna, från 3,9 till 1,4 respektive från 3,6 till 1,0 efter TUIP och TURP i en studie som genomfört urodynamisk undersökning före och efter operationen [14].

Långtidsresultat

De randomiserade studierna visade en omoperationsrisk på 13 procent för TUIP jämfört med 7 procent för TURP vid högst två års uppföljning. I motsats till detta visade en kohortstudie endast 7 procents risk för omoperation efter TUIP under en uppföljningstid på 11 år [16].

6.7.8 Diskussion

Flertalet studier av transuretral incision av prostata är av äldre datum. Sannolikt är vårdtiderna idag kortare. Förekomsten av komplikationer förefaller allmänt högre vilket också torde bero på att studierna är äldre. Detta illustreras också av genomgångar av TURP-material från skilda tidsperioder vilka visat att komplikationerna successivt har minskat över tid.

Eftersom TUIP inte anses vara användbart för stora prostatakörtlar har endast patienter med ingen eller obetydlig prostataförstoring randomiserats. Urvalet av patienter är i denna patientgrupp av större betydelse eftersom en lägre andel har avflödeshinder och en större andel har svag urinblåsa. Resultaten är därför endast tillämpliga för en undergrupp av patienter med besvär och infravesikalt avflödeshinder (under blåsan) i

prostatanivå. En viktig nackdel med metoden är att den inte ger material för patologisk-anatomisk diagnos. Blåshalsskleros är vanligare vid TURP av en liten prostata och för denna patientgrupp anges TUIP eller en kombination av TURP och TUIP vara bättre [2].

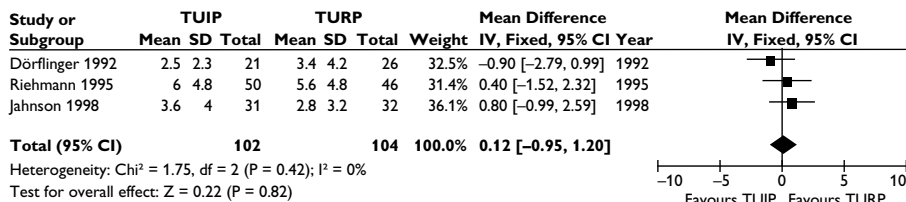
Studierna har inkluderat patienter med kateter, men resultaten för dessa är inte särredovisade varför det från dessa data inte går att klarlägga om TUIP-operationen kan leda till kateterfrihet för patienter med kateter. En studie talar för att den urodynamiska effekten på infravesikalt avflödeshinder för den aktuella patientgruppen är likvärdig med den vid TURP [14].

TUIP ger sannolikt en något mindre flödesökning än TURP, men de subjektiva resultaten verkar vara likvärdiga. Risken för lättare och allvarliga biverkningar tycks mindre efter TUIP än efter TURP. Eftersom TUIP-metoden inte påverkar den inre sfinktern lika mycket som TURP ger metoden en lägre risk för retrograd ejakulation. Det fanns en tendens till minskad risk för blåshalsskleros i de randomiserade studierna. Som väntat är risken för TUR-syndrom lägre vid TUIP beroende på att metoden sällan ger öppnade vener i operationsfältet, vilket är förutsättningen för en hastig absorption av spolvätska. TUIP innebär kortare operationstid, men behovet av sjukhusvård skiljer sig inte säkert åt.

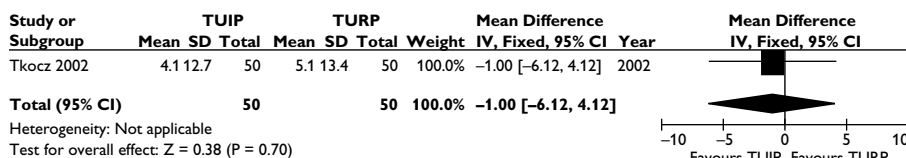
Uppföljningstiden är relativt kort, men resultaten talar för att TUIP har högre risk för ombehandling. I en kohortstudie hade 7 procent reopererats pga otillfredsställande resultat, och ytterligare 12,5 procent av patienterna var inte nöjda med resultatet efter 3–6 år [16]. I vår sammanställning var andelen omoperationer inom 6–24 månader 13 procent jämfört med 7 procent vid TURP. Postoperativ cystoskopi i en av studierna tyder på att sammanlödning av snittet (incisionen) och mellan prostatalober är en förklaring till sämre långtidsresultat [13].

Metaanalyser, TUIP jämfört med TURP

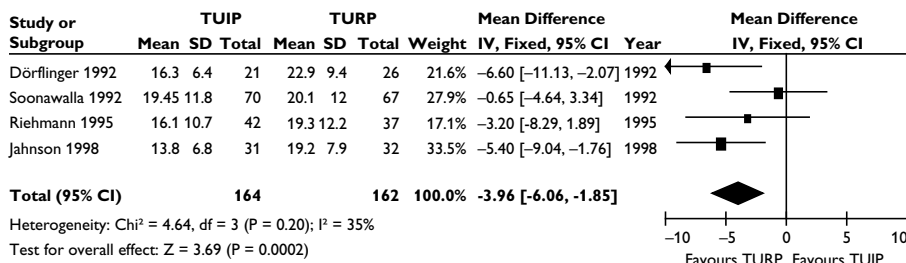
Symptomscore (Madsen) 6–12 månader



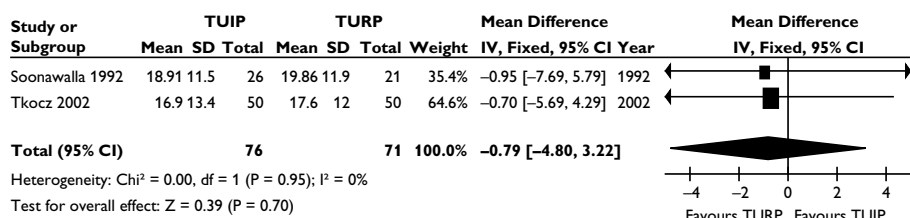
IPSS 24 månader



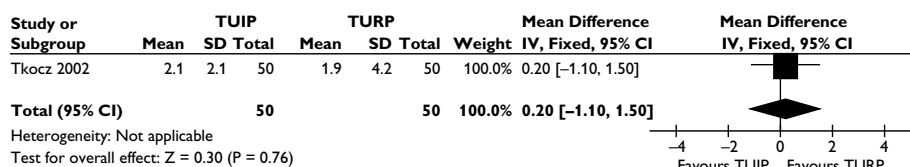
Q_{max} 6–12 månader



Q_{max} 24 månader



Besvär 24 månader



Kommentar: SD uppskattat för Soonawalla och medarbetare [12].

Referenser

1. Orandi A. Transurethral incision of the prostate. *J Urol* 1973;110:229-31.
2. Lee YH, Chiu AW, Huang JK. Comprehensive study of bladder neck contracture after transurethral resection of prostate. *Urology* 2005;65:498-503; discussion 503.
3. Hellstrom P, Tammela T, Mehik A, Lukkarinen O, Kontturi M. Efficacy and safety of bladder neck incision in patients with benign prostatic hyperplasia. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1993;206:19-23.
4. Yeni E, Unal D, Verit A, Gulum M. Minimal transurethral prostatectomy plus bladder neck incision versus standard transurethral prostatectomy in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomised prospective study. *Urol Int* 2002;69:283-6.
5. D'Ancona CA, Netto NRJ, Cara AM, Ikari O. Internal urethrotomy of the prostatic urethra or transurethral resection in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1990;144:918-20.
6. Li MK, Ng AS. Bladder neck resection and transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *J Urol* 1987;138:807-9.
7. Hellstrom P, Lukkarinen O, Kontturi M. Bladder neck incision or transurethral electroresection for the treatment of urinary obstruction caused by a small benign prostate? A randomized urodynamic study. *Scand J Urol Nephrol* 1986;20:187-92.
8. Nielsen HO. Transurethral prostatotomy versus transurethral prostatectomy in benign prostatic hypertrophy. A prospective randomised study. *Br J Urol* 1988;61:435-8.
9. Saporta L, Aridogan IA, Erlich N, Yachia D. Objective and subjective comparison of transurethral resection, transurethral incision and balloon dilatation of the prostate. A prospective study. *Eur Urol* 1996;29:439-45.
10. Dörflinger T, Jensen FS, Krarup T, Walter S. Transurethral prostatectomy compared with incision of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate glands. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26:333-8.
11. Riehmann M, Knes JM, Heisey D, Madsen PO, Bruskewitz RC. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study. *Urology* 1995;45:768-75.
12. Soonawalla PF, Pardanani DS. Transurethral incision versus transurethral resection of the prostate. A subjective and objective analysis. *Br J Urol* 1992;70:174-7.
13. Jahnson S, Dalen M, Gustavsson G, Pedersen J. Transurethral incision versus resection of the prostate for small to medium benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998;81:276-81.
14. Tkocz M, Pajnsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hypertrophy. *Neurourol Urodyn* 2002;21:112-6.
15. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis

of randomized controlled trials. J Urol
2001;165:1526-32.

16. Mobb GE, Moisey CU. Long-term
follow-up of unilateral bladder neck inci-
sion. Br J Urol 1988;62:160-2.

17. Christensen MM, Aagaard J,
Madsen PO. Transurethral resection versus
transurethral incision of the prostate. A

prospective randomized study. Urol Clin
North Am 1990;17:621-30.

18. Larsen EH, Dorflinger T, Gasser TC,
Graversen PH, Bruskewitz RC. Transure-
thral incision versus transurethral resec-
tion of the prostate for the treatment of
benign prostatic hypertrophy. A prelimi-
nary report. Scand J Urol Nephrol Suppl
1987;104:83-6.

6.8 Transuretral mikrovågsbehandling (TUMT) med hög effekt

6.8.1 Evidensgraderade resultat

- TUMT är inte lämpad för små prostatakörtlar (mindre än cirka 30 gram), vid tydlig lobus tertius eller för patienter som tidigare genomgått TURP.
- TUMT lindrar symtomen, men effekten är något sämre än efter TURP. Den genomsnittliga förbättringen är 2–4 IPSS-poäng mindre än med TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det maximala urinflödet ökar efter TUMT, men effekten är sämre än efter TURP. Den genomsnittliga förbättringen är 5–7 ml/s mindre än med TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Patientens besvär minskar efter TUMT, men i något lägre utsträckning än efter TURP. Den genomsnittliga skillnaden är cirka 1 IPSS-poäng (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Jämfört med TURP medför TUMT större risk för ombehandling inom tre år pga ofullständig effekt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att bedöma behandling med TUMT i relation till TURP när det gäller risk för blödning, uretrastriktur, blåshalsskleros eller bestående urinläckage (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○). TUR-syndrom förekommer inte efter TUMT.

6.8.2 Inledning

Ett flertal minimalinvasiva tekniker har lanserats med syfte att minska tidiga och sena komplikationer samt behovet av anestesi och sjukhusvård vid behandling av BPH med symptomgivande obstruktion.

Vid transuretral mikrovågsbehandling har utveckling skett från hypertermi med upphettning av prostatavävnaden till 42–44°C (lågeffekt-TUMT) till termoterapi med avsedd temperaturökning till cirka 50°C (högeffekt-TUMT) och framkallande av vävnadsnekros i prostata. Detta har inneburit att metoden fått ökad användning efter en tidigare period med minskad användning. Med ökande energitillförsel tycks bättre

funktionella resultat uppnås. Låg effekt kräver dessutom lång behandlingstid för att åstadkomma önskad vävnadsnekros.

Denna genomgång gäller endast högeffekt-TUMT och de två tekniker som använts i de redovisade randomiserade studierna är Prostatron® med mjukvara ProstaSoft 2.5 eller högre samt ProstaLund Feedback Therapy (PLFT). Prostatron-utrustningen har en vattenkylning av hela urinröret (uretra), inklusive prostatiska uretra, vilket möjligen minskar irritationen från uretra. PLFT har inte kylning av prostatiska uretra utifrån hypotesen att en viktig del av effekten av mikrovågsbehandling är denervering av prostatiska uretra. PLFT har kombinerats med injektion i prostata av lokalanestetika med adrenalin, vilket minskat borttransporten av värme under behandlingen och förkortat behandlingstiden [1].

Med ökad energitillförsel har det tillkommit ett ökat behov av sedering och analgesi, men behandlingen ges vanligen i dagkirurgi. Den ökade påverkan på prostatavävnaden fordrar längre katetertid (1–4 veckor) efter behandling beroende på inflammation och nekros i prostatiska uretra och avstötning av prostatavävnad. TUMT-metoden ger inte vävnad som möjliggör patologisk-anatomisk diagnos.

6.8.3 Frågeställningar

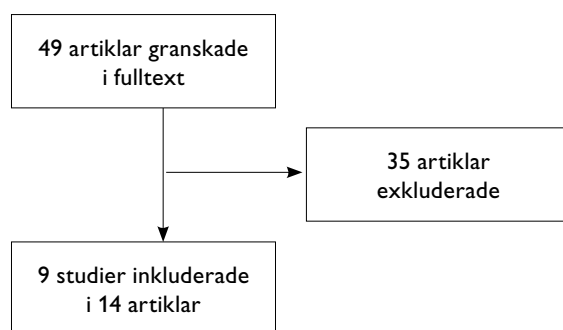
- Vilken effekt har högeffekt-TUMT i jämförelse med TURP gällande symtomlindring värderad med symptomformulär (företrädesvis IPSS), livskvalitet värderad med besvärfråga samt maximalt urinflöde ($Q_{\max}$)?
- Vilken är effekten på graden av flödesobstruktion samt, om patienten har kateter (KAD), hur stor andel behandlade patienter blir kateterfria efter behandling?
- Vilka komplikationsrisker och bieffekter (inklusive påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation) föreligger på kort och lång sikt?
- Vilket behov av vårdresurser såsom operations- och vårdtider har TUMT?
- Vilka patientgrupper lämpar sig särskilt för metoden?

6.8.4 Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier från januari 1975 till november 2008 där högeffekt-TUMT jämförts med TURP. Inklusion har också medgetts av randomiserade kontrollerade studier som tillkommit under processen via handsökning. Fullängdsartikel på engelska eller skandinaviska språk har krävts. Randomiserade kontrollerade studier ska ha lägst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 30 patienter per grupp. Bortfallet ska vara högst 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats. Sökning har också skett efter kohortstudier med lång uppföljningstid med syfte att få en bild av risken för ombehandling.

6.8.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Sex randomiserade kontrollerade studier har identifierats, varav fem med patienter som inte är kroniska kateterbärare, samt en studie där endast patienter med kronisk kateter inkluderats. En studie med lång uppföljning är i sin senare del en kohortstudie [2]. Flera av studierna har delrapporterats, huvuddelen av resultaten är hämtade ur den senaste rapporten. Tre kohortstudier med lång uppföljning efter högeffekt-TUMT har identifierats [3–5].



Figur 6.8.1 Flödesschema över urvalet av studier som jämfört TUMT med TURP och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

6.8.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i samtliga studier. Dock framgår inte hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts och inte heller hur många av potentiellt valbara patienter som exkluderats.

I de fem studier där ett exklusionkriterium var behov av kateter har totalt 472 patienter inkluderats. I den sjätte studien inkluderades 120 patienter, alla med uttalad obstruktion och behov av KAD eller ren intermittent kateterisering [6]. Genomsnittsåldern per grupp vid inklusion varierade inom intervallet 66–69,6 år. Prostatavolymerna i studierna som exkluderade kateterbärare var i genomsnitt per grupp 36,6–52,7 ml. Patienterna hade måttliga till uttalade symtom inför behandling (IPSS per grupp var i genomsnitt 16,7–21,3). $Q_{\max}$ i de fem studier där patienterna kunde miktera var 7,6–10,1. Tryck-flödesmätning genomfördes före och efter behandling i fyra av de fem studierna där patienten inte hade kateter med varierande teknik. I en av studierna rekryterades endast patienter med urodynamisk obstruktion [7].

I studien som enbart inkluderar patienter med kateter var åldern något högre (73 år) och prostatavolymen högre (66,8–71,6 ml). För TUMT-tekniken lämpar sig inte patienter med tidigare prostatakirurgi, prominent lobus tertius, kort prostatisk uretra eller prostatavikt under 30 g, varför dessa patientgrupper utesluts ur studierna. I övrigt stämmer patienturvalet väl med den grupp patienter som kliniskt rekommenderas kirurgisk behandling utifrån symtom och besvär. Patienter med komplicerande faktorer såsom kateter, blödning, blåssten, infektioner och njursvikt tycks ha utesluts från fem av studierna; Schelin inkluderade enbart patienter med kateter [6].

Metoder

För de studier som använt Prostatron-metoden är avlämnad energi lägre i Ahmed och medarbetares studie än i de övriga studierna, 81 kJ jämfört med 140–186 kJ [7]. Alla studier använde sig av högeffektutrustning. Storleken på avlämnad energi är ej redovisad för PLFT-metoden. I en studie användes lågeffekt-TUMT för de åtta patienter som hade en

prostatastorlek mindre än 30 g, medan de 37 patienter som hade större prostata behandlades med Prostatron 2.5 [8]. Därtill behandlades tre patienter i kontrollgruppen med TUIP pga liten prostatavolym. I studien som endast inkluderade patienter med kateter opererades 49 patienter med TURP och 12 patienter med öppen adenomenukleation av prostata [6]. TUMT-metoden innebär en övergående tid med kateter, medan TURP innebär sluten vård i 2–4 dagar.

Studiekvalitet

I samtliga studier är randomiseringsprocessen bristfälligt beskriven. Detta sänker bevisvärdet eftersom både operatörer och patienter var medvetna om behandlingsmetoden. Randomiseringen ledde dock till en jämn fördelning mellan grupperna avseende betydelsefulla kliniska parametrar.

I en studie som redovisar bortfall efter randomisering ersattes dessa med andra patienter [7]. Två andra studier redovisar bortfall efter randomisering [2,9]. Nörby och medarbetare redovisar bortfall före randomisering samt patient som begärt byte av behandlingsgrupp efter randomisering [8]. Denna studie samt Mattiasson och medarbetare [2] är de enda som anger uppföljning enligt principen ”intention-to-treat”. En av studierna rapporterade inget bortfall under observationstiden, som dock var endast sex månader [7], medan en annan studie [8] rapporterade 3 procents bortfall efter denna tid. Schelin och medarbetare rapporterade 12 procents bortfall efter sex månader [6]. Av de studier som hade längre observationstid var bortfallet efter 12 månader 6 procent hos Mattiasson och medarbetare [2] och hos D’Ancona och medarbetare 15 procent [10], medan Floratos och medarbetare hade ett bortfall på 7 procent [9] efter randomisering men före behandling; det totala bortfallet var där 34 procent efter 12 månader. I Mattiasson och medarbetares studie fullföljdes randomiseringen under ett år. De patienter som valde att kvarstå i studien följdes i upp till fem år. Denna del av studien har mer likhet med en observationsstudie [2].

Effektmått

Av relevanta effektmått rapporterades IPSS, $Q_{\max}$ och komplikationer i alla studierna. Två av studierna angav inte besvärsgard [7,10].

Tabell 6.8.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med TUMT jämförts med TURP. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier, se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Antal patienter TUMT TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Ahmed et al, 1997 [7], Storbritannien Singelcenter	30 30	6 månader	Medelhög Randomisering beskriven, powerberäkning gjord, bortfall redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postop, en operatör vid TUMT, antal operatörer ej angivet vid TURP
D'Ancona et al, 1998 [11], Nederländerna (D'Ancona, 1997 [10]) Multicenter	31 21	30 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postop, två operatörer vid TURP, antal operatörer ej angivet vid TUMT
Floratos et al, 2001 [9], Nederländerna (Francisca et al, 1999 [12]) De la Rosette et al, 2003, cost-analysis [13]) Singelcenter	78 66	33 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, tryck-flödesmätning pre- och postop, sexuell funktion mätt pre- och postop, en operatör vid TUMT, en operatör vid TURP Olika antal patienter i delpublikationer
Nörby et al, 2002 [8], Danmark Singelcenter	46 24	6 månader	Medelhög Randomisering till 3 grupper (även interstitiell laserbehandling), randomisering ej beskriven, powerberäkning gjord, bortfall redovisat, ITT-analys, två operatörer vid TUMT, två operatörer vid TURP
Mattiasson et al, 2007 [2], Skandinavien, USA (Wagrell et al, 2002; 2004 [14,15]) Multicenter	100 46	12 (60) månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, ITT-analys, flera operatörer vid TUMT, flera operatörer vid TURP Efter 1 år fortsättningsstudie för de patienter som valde att kvarstå i studien

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.8.1 fortsättning

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Antal patienter TUMT TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Schelin et al, 2006 [6], Skandinavien Multicenter	61 59 (49 TURP och 10 öppen operation)	6 månader	Medelhög Randomisering ej beskriven, bortfall redovisat, Endast patienter med KAD randomiserade, flera operatörer

6.8.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

De inkluderade studierna tyder på att TUMT lindrar symtomen, men förbättringen av IPSS är något sämre än efter TURP. Vidare tycks såväl det maximala urinflödet som patientens besvärsggrad förbättras efter TUMT, men effekterna är sämre än efter TURP.

Vårdkonsumtion

Som förväntat var vårdtiden omkring 4,5 dagar längre efter TURP eftersom TUMT-behandling skedde i dagkirurgi. TUMT-metoden krävde cirka tio dagars längre katetertid efter behandling.

Komplikationer och biverkningar

Ökad effekt vid TUMT-behandling tycks öka risken för allvarliga termiska skador. Riskfaktorer är tidigare strålbehandling mot prostataområdet, felaktig placering eller förskjutning av läget för behandlingskateter eller temperatursensorer samt en storlek på den behandlade prostatakörteln som inte är optimal. Avsaknad av adekvat övervakning av TUMT-behandlingen bedömdes också vara orsak till termisk skada (ref: FDA, Public Health Notification, oktober 2000). Dessa biverkningar är sällsynta och har inte rapporterats i de granskade studierna.

Som medelsvåra komplikationer har vi kategoriserat behov av transfusion och infektion som fordrat antibiotikabehandling. En större andel med infektioner rapporterades efter TUMT-behandling (7,4 procent) än efter TURP (3,7 procent). Sammanlagt två patienter rapporterades ha

Tabell 6.8.2 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med TUMT jämförts med TURP. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser.

Effektmått	Antal patienter TUMT TURP (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 6–12 månader	259 170 (5)	20,1 (18,3–21,0) 19,9 (16,7–21,3)
IPSS (poäng) 24–30 månader	72 57 (2)	19,6 (18,3–20,1) 19,8 (16,7–20,8)
Maxflöde (ml/s) 6–12 månader	259 170 (5)	8,9 (7,6–10,1) 8,6 (7,9–9,6)
Maxflöde (ml/s) 24–30 månader	72 57 (2)	9,5 (9,3–9,6) 8,2 (7,9–9,3)
Besvär 6–12 månader	192 109 (3)	4,1 (4–4,3) 4,1 (4–4,2)

fått transfusion efter TURP. Allvarliga biverkningar var ovanliga i båda grupperna, men genomgående sågs möjligen en tendens till färre komplikationer efter TUMT-behandling. Förekomst av bestående inkontinens rapporterades i studierna med längst observationstid [2,12]. I studien av Mattiasson och medarbetare angavs två patienter efter TURP och en patient efter TUMT ha bestående inkontinens (5,1 respektive 1,3 procent) [2]. I studien av Francisca och medarbetare rapporterades att 1 av

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
7,7 (5,0–9,5) 4,9 (3,2–7,1)	1,98 (1,18–2,79) Fördel TURP	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
8,7 (7,9–9) 4,5 (4–6,3)	4,4 (2,71–6,1) Fördel TURP	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
13,7 (9,1–17,1) 19,1 (14,6–23,5)	–5,1 (–6,3– –3,9) Fördel TURP	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
14,6 (14,5–15,1) 22,2 (19,1–23)	–7,5 (–10, 6– –4,5) Fördel TURP	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
1,8 (1,4–2,3) 1,0 (0,5–1,5)	1,2 (0,9–1,5) Fördel TURP	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet

66 patienter hade stressinkontinens efter TURP [12]. Ombehandling pga bristande effekt tycktes vara vanligare efter TUMT och öka med observationstiden. Då det föreligger olika lång observationstid är den långsiktiga risken för ombehandling dock svårbedömd. Eftersom händelsefrekvensen för komplikationerna var mycket låg är det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader mellan metoderna.

Tabell 6.8.3 Sammanfattning av förekomst av biverkningar och komplikationer i randomiserade kontrollerade studier där behandling med TUMT jämförts med TURP. Tvåsidigt Fishers exakta test har använts för statistisk beräkning vid en totalförekomst på minst 10 händelser.

Effektmått	Antal patienter TUMT TURP (antal studier)	Förekomst i antal fall
Uretrastriktur	285 187 (5)	1 3
Blåshalsskleros	285 187 (5)	2 3
Bestående urininkontinens	285 187 (5)	0 2
Omoperation pga blödning	285 187 (5)	1 4
Omoperation inom 12 månader pga ofullständig effekt	155 111 (3)	3 1
Omoperation inom 36 månader pga ofullständig effekt	177 112 (2)	14 2
		Fördel TURP, $p < 0,05$

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

I en studie värderades sexuell funktion före samt 3 och 12 månader efter behandling [12]. Någon skillnad i erektil funktion påvisades inte mellan grupperna. TUMT-gruppen hade i lägre utsträckning retrograd ejakulation efter ett år (33 procent) jämfört med TURP-gruppen (63 procent).

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
4 16	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
7 16	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
0 11	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
4 21	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
19 9	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
79 18	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision Risken för ombehandling inom 36 månader kan ha underskattats pga stort bortfall

Påverkan på avflödeshinder mätt med tryck–flödesmätning samt möjlighet att avlägsna kronisk kateter

Tre av studierna har mätt graden av obstruktion med tryck–flödesteknik före och efter behandling. En studie rekryterade endast patienter med obstruktion och rapporterade att för 27 av 30 i TURP-gruppen och o av 30 i TUMT-gruppen hävdades obstruktionen [7]. Detta kan möjligen tillskrivas den lägre angivna effekten vid TUMT-behandling i denna studie. En annan studie anger att obstruktionen hävdades i större utsträckning i TURP-gruppen [9]. D’Ancona och medarbetare rapporterade att

82 procent av de obstruerade före behandling var utan obstruktion efter TURP och 50 procent efter TUMT [11]. Om patienten hade kateter blev 79 procent kateterfria efter TUMT och 88 procent kateterfria efter TURP eller öppen operation [6].

Resultat från randomiserad studie som behandlat enbart patienter med kateter (KAD)

Schelin och medarbetare rapporterade att 21 procent av TUMT-behandlade och 12 procent av TURP-behandlade patienter inte blivit av med sin kateter efter sex månader [6]. Resterande patienter blev kateterfria och hade kvarliggande kateter i genomsnitt 34 (TUMT) respektive fem dagar (TURP) efter behandlingen. IPSS efter sex månader var 7,3 respektive 4,4 poäng, $Q_{\max}$ var 13,2 respektive 17,2 ml/s. Besvärsggraden var något högre i TUMT-gruppen, cirka 0,5 IPSS-poäng. Trettiofem respektive 22 procent behandlades för urinvägsinfektion och en patient i vardera gruppen för blod i urinen (hematuri). I TURP-gruppen noterades ett fall av blåshalsskleros.

Långtidsresultat

Risken för ombehandling efter TUMT pga kvarstående avflödeshinder är högre än efter TURP i de två randomiserade studier som har uppföljning i minst 36 månader [2,9]. Tre kohortstudier med uppföljningstid på upp till fem år har stora bortfall som bara delvis redovisats, vilket kan underskatta behovet av ombehandling [3–5]. Ombehandlingsrisken inom två år var 21,5 procent [3] och inom fem år lägst 34 respektive 42 procent [4,5] enligt Kaplan-Meyer-analyser. Den senare studien innefattade en mindre grupp patienter med KAD och med sannolikt ännu högre ombehandlingsrisk.

Vilka patienter lämpar sig för metoden?

Den lägre graden av allvarliga komplikationer talar för att metoden lämpar sig bra för patienter med hög operationsrisk och för patienter som prioriterar en skonsammare behandling.

TUMT-metoden har inte använts för små prostatakörtlar samt vid körtlar med markerad lobus tertius eftersom man då befarar att energiavgivningen blir oförutsägbar respektive ofullständig. På samma sätt

har patienter som tidigare genomgått TURP uteslutits. Initialt uteslöts patienter med kronisk kateter, men den randomiserade studien av Schellin och medarbetare visar att metoden kan användas även för denna patientgrupp [6]. Denna studie visar även att mycket stora prostatakörtlar kan behandlas med TUMT.

6.8.8 Diskussion

Pga TUMT-metodens begränsningar har inte patienter med små prostatakörtlar och prominent lobus tertius behandlats. Metoden är inte heller prövad för patienter som tidigare undergått TURP. En viktig nackdel med metoden är att den inte ger material för patologisk-anatomisk diagnos.

Ett problem vid värdering av långtidsresultat är bortfall och att senaste observation i flertalet studier inte förts med till bedömningen. Bortfallet minskar styrkan i slutsatserna och kan ge en undervärdering av risken för biverkningar av behandlingen.

TUMT-metoden tycks ge tillräcklig symtomlindring (mätt med IPSS) jämfört med TURP, och den tycks kvarstå för merparten av patienterna i upp till tre år. $Q_{\max}$ ökar med cirka 5 ml/s efter 6–12 månader, och effekten kvarstod efter 24–30 månader. Båda metoderna ger markant minskade besvär och den skillnad mellan metoderna som påvisas är av osäker relevans.

TUMT kräver sällan slutenvård och kan genomföras i dagkirurgi. Till metoden hör en längre katetertid i anslutning till behandlingen beroende på vävnadsnekros och avstötning av vävnad. Förlängningen är i storleksordningen 8–11 dagar. Sannolikt beroende på detta anges infektionskomplikationerna vara vanligare efter TUMT. Den minskade blödningen och att generell anestesi inte krävs gör metoden lämplig för patienter med ökad operationsrisk.

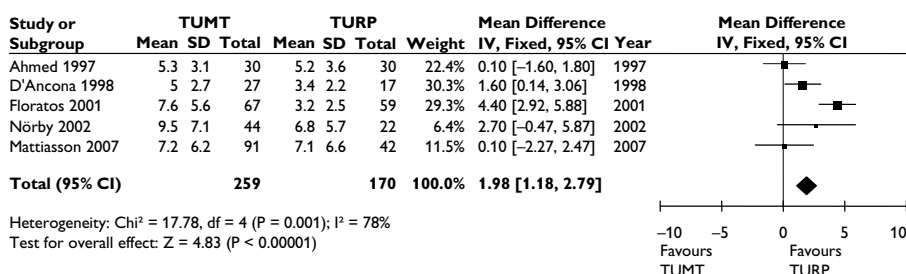
Allvarliga biverkningar var lågfrekventa, men genomgående sågs en tendens till färre komplikationer efter TUMT-behandling. Detta talar för att TUMT-behandling är mer skonsam än TURP.

TURP ger en mer påtaglig minskning av graden av obstruktion än TUMT. Andelen patienter som kan kateterbefrias rapporteras dock lika av Schelin och medarbetare [6]. Omoperationer pga utebliven effekt ökar med observationstiden och förefaller vanligare efter TUMT, rimligen beroende på mindre påverkan på graden av obstruktion. Bortfallet i flera studier är större efter TUMT-behandling, vilket kan dölja behov av tilläggsbehandling.

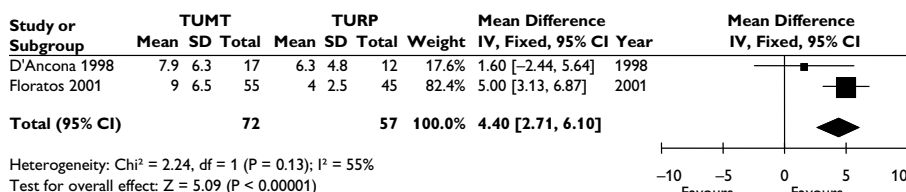
Ingen av metoderna synes påverka erektionsförmågan, medan risken för retrograd ejakulation är lägre efter TUMT eftersom denna metod sannolikt inte påverkar den inre sfinktern lika mycket.

Metaanalyser, TUMT jämfört med TURP

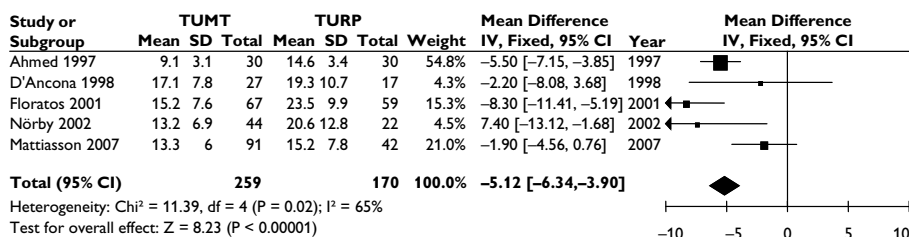
IPSS 6–12 månader



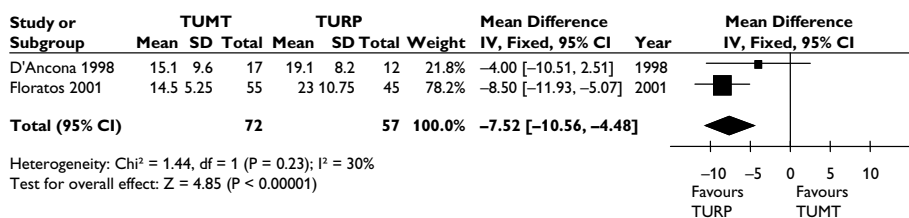
IPSS 24–30 månader



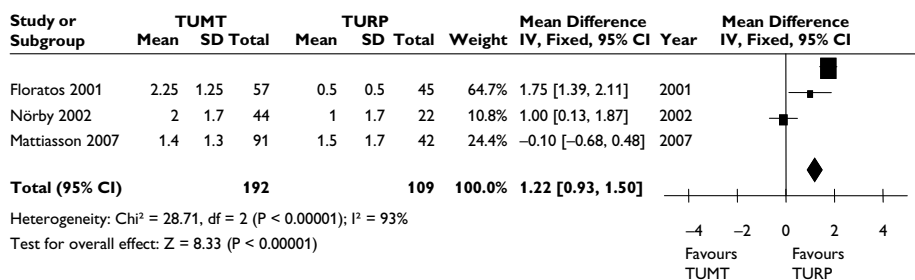
Q_{max} 6–12 månader



Q_{max} 24–30 månader



Besvär 6–12 månader



Referenser

1. Schelin S. Mediating transurethral microwave thermotherapy by intraprostatic and periprostatic injections of mepivacaine epinephrine: effects on treatment time, energy consumption, and patient comfort. *J Endourol* 2002;16:117-21.
2. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007;69:91-6; discussion 96-7.
3. 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.
4. Miller PD, Kastner C, Ramsey EW, Parsons K. Cooled thermotherapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia: durability of results obtained with the Targis System. *Urology* 2003;61:1160-4; discussion 1164-5.
5. Gravas S, Laguna P, Kiemeny LA, de la Rosette JJ. Durability of 30-minute high-energy transurethral microwave therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a study of 213 patients with and without urinary retention. *Urology* 2007;69:854-8.
6. Schelin S, Geertsens U, Walter S, Spångberg A, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K, et al. Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. *Urology* 2006;68:795-9.
7. 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.
8. Nörby B, Nielsen HV, Frimodt-Møller PC. Transurethral interstitial laser coagulation of the prostate and transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection or incision of the prostate: results of a randomized, controlled study in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2002;90:853-62.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Francisca EA, d'Ancona FC, Meuleman EJ, Debruyne FM, de la Rosette JJ. Sexual function following high energy microwave thermotherapy: results of a randomized controlled study comparing transurethral microwave thermotherapy to transurethral prostatic resection. *J Urol* 1999;161:486-90.
 13. De La Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL, Kiemeny LA, Debruyne FM, Pilar Laguna M. Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003;92:713-8.
 14. Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff 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.
 15. Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, et al. Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2004;64:698-702.

6.9 Holmiumlaser-enukleation av prostata (HoLEP)

6.9.1 Evidensgraderade resultat

- HoLEP är inte utprovad för små prostatakörtlar (mindre än cirka 40 gram), men förefaller lämplig även för mycket stora körtlar (över 100 gram). HoLEP-tekniken skiljer sig mycket från TURP-tekniken, vilket sannolikt medför en betydande inläringstid.
- HoLEP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. IPSS förbättras i genomsnitt med cirka 15 poäng (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter HoLEP som efter TURP. Förbättringen är i genomsnitt cirka 13 ml/s (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Patientens besvär lindras i samma utsträckning efter HoLEP som efter TURP. Besvärsggraden minskar med i genomsnitt cirka 3 IPSS-poäng (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Risken för uretrastriktur är lägre efter HoLEP jämfört med TURP (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- Det går inte att bedöma behandling med HoLEP i relation till TURP eller öppen operation när det gäller risk för omoperation pga blödning, blåshalsskleros eller bestående urinläckage (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

6.9.2 Inledning

Laserteknologi vid behandling av BPH har framför allt använts för evaporation (förångning, t ex med grön laser) eller skapande av nekros i vävnaden (interstitiell laser). Användningen av holmiumlaser har utvecklats från resektion av många små vävnadsfragment till en teknik där man skalar ut hela den förstörade körtelvävnaden i ett par större bitar (HoLEP). Man använder ett instrument som förs in genom urinröret som vid TURP. Hög energi med kort vävnadspenetration avlämnas sedan med hjälp av en laserfiber. Den teoretiska fördelen mot TURP är att blodstillningen blir effektivare trots en mer begränsad vävnadsnekros. En annan fördel mot TURP är att HoLEP genomförs under spolning med isoton koksaltlösning vilket eliminerar risken för TUR-syndrom (resorption av hypoton

spolvätska). HoLEP kan också användas vid behandling av stora körtlar och är då ett alternativ till öppen adenomenukleation. Behandlingen ges i anestesi och kräver sluten vård. Tekniken fordrar investering i ny apparatur. Ett problem har varit att utforska den enuklererade prostatavävnaden. Numera sönderdelas vävnaden inne i urinblåsan med ett särskilt instrument varefter fragmenten tas ut genom urinröret. De kan sedan undersökas mikroskopiskt för cancerdiagnostik. HoLEP-tekniken har en lång inlärningsstid jämfört med minimalinvasiva tekniker som laserevaporisation och TUMT, vilket kan vara en anledning till att tekniken ännu inte nått någon omfattande spridning.

6.9.3 Frågeställningar

- Värdera effekten av HoLEP i jämförelse med TURP eller öppen adenomenukleation av prostata gällande symtomlindring värderad med frågeformulär (företrädesvis IPSS), livskvalitet värderad med besvärfråga och maximalt urinflöde (Q_{max}). Vidare bedöma effekten på graden av flödesobstruktion samt, om patienten är KAD-bärare, andelen kateterfria efter behandling.
- Jämföra komplikationsrisker och bieffekter (inklusive påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation) på kort och lång sikt.
- Värdera vårdresurser som operations- och vårdtider.
- Definiera patientgrupper som särskilt lämpar sig för metoden.

6.9.4 Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier från januari 1975 till november 2008, systematiska översikter och hälsoekonomiska studier från januari 1990 till maj 2007 där HoLEP jämförts med TURP eller öppen adenomenukleation. Inklusion har också skett av randomiserade kontrollerade studier eller systematiska översikter som tillkommer under processen. Fullängdsartikel på engelska eller skandinaviska språk har krävts. De randomiserade kontrollerade studierna ska ha lägst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 30 patienter per grupp. Bortfallet ska vara under 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med vali-

derat frågeformulär (helst IPSS) och med maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats.

6.9.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

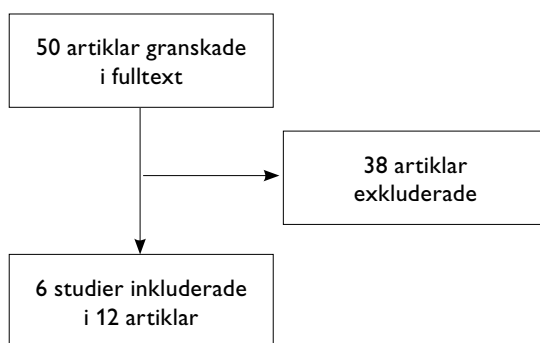
Fyra randomiserade kontrollerade studier där HoLEP jämförts med TURP och två studier där HoLEP jämförts med öppen operation (adenomenukleation) har identifierats. Flera av studierna har delrapporterats, i dessa fall har i huvudsak resultaten från den senaste rapporten inkluderats.

Lasereffekten som användes i studierna var 70–100 W. Idag används företrädesvis behandling med 100 W. En kohortstudie med sex års uppföljning har identifierats [1].

6.9.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i samtliga studier. Dock framgår inte hur stor andel av patienterna som exkluderas pga inklusions- eller exklusionskriterier och inte heller hur många av potentiellt valbara patienter som exkluderas.



Figur 6.9.1 Flödesschema över urvalet av studier som jämfört HoLEP med TURP eller öppen operation och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

I de sex studierna hade totalt 660 patienter inkluderats. I en av studierna inkluderades även patienter med kateter (KAD) [2]. Det totala antalet patienter med kateter i hela studiematerialet är därför lågt (34 av 660 patienter). Genomsnittsålder per grupp vid inklusion varierade inom intervallet 64,5 år till 71,7 år. Prostataavolymlerna i de fyra studier som jämförde HoLEP med TURP var i genomsnitt per grupp 49,9–77,8 ml. I de två studier som jämförde HoLEP med öppen adenomenukleation var prostataavolymlerna per grupp 113,0–124,2 ml. Patienterna hade generellt uttalade symtom inför behandling (IPSS per grupp var i genomsnitt 20,1 till 26,0). Endast hälften av studierna rapporterade besvärsggrad (genomsnitt 4,1–4,8 per grupp). $Q_{\max}$ i fem av studierna var i genomsnitt 4,9–8,4 ml/s. I den sjätte studien var $Q_{\max}$ lägre (3,6–3,8 ml/s) [3a]. Det reducerade urinflödet återspeglar att patienterna preoperativt hade ett avflödeshinder. Tryck–flödesmätning tillämpades i fem av studierna (grupperna klassificerades enligt Schäfers nomogram där ett värde över 2 återspeglar obstruktion). Medelvärden per grupp var 3,1–4,3. Generellt stämmer patienturvalet väl med den grupp patienter som kliniskt rekommenderas kirurgisk behandling utifrån uttalade symtom och besvär. Patienter med komplicerande faktorer (t ex kateter, blödning, blåsten, infektioner, njursvikt) tycks ha uteslutits ur studierna.

Metoder

I studierna användes lasereffekt 70–100 W. I två studier användes mekanisk sönderdelning av vävnaden bara till vissa patienter eller inte alls [4,5].

Studiekvalitet

I samtliga studier var randomiseringsprocessen bristfälligt beskriven. Detta sänker bevisvärdet eftersom varken operatörer eller patienter kunde vara blindade för behandlingsmetoden. Randomiseringen ledde dock till en relativt jämn fördelning av patienter mellan grupperna avseende betydelsefulla kliniska parametrar. En av studierna rapporterar bortfall (en patient) mellan randomisering och behandling [6,7]. Två studier rapporterar inte eventuellt bortfall [2,8]. I de övriga är bortfallet efter sex månader 8–13 procent och efter 12 månader 13 procent. Naspro har ett bortfall på 31 procent efter 24 månader men nämner ingenting om bortfall tidigare i studien [9]. Ingen av studierna har följt upp patienterna enligt principen ”intention-to-treat”. Av relevanta effektmått rapporterades IPSS, $Q_{\max}$ och

komplikationer i alla studierna. I endast tre av sex studier rapporterades besvärsggrad (livskvalitetsfrågan ur IPSS, 0–6 poäng).

Tabell 6.9.1a Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med HoLEP jämförts med TURP. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier, se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land (+ delpublikation)	Antal patienter HoLEP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Wilson et al, 2006 [7], Nya Zeeland (Tan, 2003 [6]) Singelcenter	31 30	24 månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före och efter operation, 2 operatörer vid HoLEP, 3 operatörer vid TURP Standardiserad bedömning för att avveckla kateter postoperativt
Rigatti et al, 2006 [8], Italien (Briganti et al, 2006 och Montorsi et al, 2004 [10,11]) Multicenter	52 48	12 (24) månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före och efter operation, sexuell funktion mätt pre- och postoperativt, flera operatörer Sexuell funktion utvärderades vid 24 månader
Ahyai et al, 2007 [4], Tyskland (Kuntz, 2004 [3b]) Tyskland	100 100	36 månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före och efter operation, antal operatörer ej angivet
Gupta et al, 2006 [2], Indien Singelcenter	50 50	12 månader	Medelhög Randomisering till 3 grupper (även elektro-evaporisering av prostata) en operatör vid HoLEP, flera operatörer vid TURP

Tabell 6.9.1b Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med HoLEP jämförts med öppen operation.

Författare, år, Referens, land (+delpublikation)	Antal patienter HoLEP Öppen operation	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Kuntz et al, 2008 [5], Tyskland (Kuntz et al, 2002 och 2004 [3a,3b]) Singelcenter	60 60	60 månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före och efter operation, antal operatörer inte angivet
Naspro et al, 2006 [9], Italien Singelcenter	41 39	24 månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före och efter operation, sexuell funktion mätt pre- och postoperativt, 2 operatörer

Effektmått

De effektmått där man på förhand skulle kunna förvänta sig skillnader mellan behandlingsmetoderna är i första hand blödningskomplikationer, TUR-syndrom, vårdtid och kateterbehandlingstid. En av studierna redovisar adekvata beräkningar av statistisk styrka (power) avseende vårdtid och katetertid [7]. Samtliga studier är för små för att påvisa skillnader avseende blodtransfusioner och TUR-syndrom.

6.9.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

De inkluderade studierna tyder på att HoLEP lindrar symtomen i samma utsträckning som TURP. Även det maximala urinflödet ökar i samma storleksordning efter HoLEP som efter TURP. Patientens upplevelse av besvär minskar efter HoLEP, men dock i något lägre utsträckning än efter TURP.

Vårdkonsumtion

Vårdtiden var 1–3 dagar efter HoLEP och 2–4 dagar efter TURP (5–11 dagar efter öppen operation). Kateterbehandlingstiden var ett dygn kortare efter HoLEP jämfört med TURP och längst efter öppen operation. Operationstiden vid HoLEP är längre än vid TURP och vid öppen operation.

Komplikationer och biverkningar

Som medelsvåra komplikationer har vi kategoriserat behov av transfusion och infektion som fordrat antibiotikabehandling. Efter HoLEP fick en patient blodtransfusion jämfört med tre efter TURP. Vid operation av större körtlar fanns transfusionsbehov hos två patienter efter HoLEP jämfört med hos 15 efter öppen operation. Infektionskomplikationer fanns hos enstaka patienter. En specifik komplikation till HoLEP var slemhinneskador i blåsväggen orsakat av morcellatorn som användes vid utförskaftet av prostatavävnaden. Skadorna kunde förlänga tiden för spolning av blåsan respektive katetertid men krävde för övrigt ingen annan åtgärd. Allvarliga biverkningar var ovanliga. Det var dock en anmärkningsvärt hög andel uretrastrikturer efter TURP (5,2 procent). Denna andel är betydligt högre än motsvarande då TURP jämförts med TUMT. Tidig ombehandling efter HoLEP pga bristande effekt förekom och kan ha berott på otillräcklig erfarenhet av metoden. Den långsiktiga risken för ombehandling förefaller mycket låg, men underlaget för denna bedömning är bristfällig [5]. Eftersom händelsefrekvensen för flera av komplikationerna var mycket låg är det inte möjligt att dra några säkra slutsatser om eventuella skillnader mellan metoderna.

Tabell 6.9.2a Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med HoLEP jämförts med TURP. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser.

Effektmått	Antal patienter HoLEP TURP (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 12 månader	216 211 (4)	21,6–26,0 21,4–23,7
Maxflöde (ml/s) 12 månader	216 211 (4)	4,9–8,4 4,5–8,3
Besvär 12 månader	77 75 (2)	4,6–4,8 4,7

Tabell 6.9.2b Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med HoLEP jämförts med öppen operation. För beräkning av effektskillnader och konfidensintervall, se metaanalyser.

Effektmått	Antal patienter HoLEP Öppen operation (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) vid 12 månader	101 99 (2)	20,1–22,1 21,0–21,6
Maxflöde (ml/s) vid 12 månader	101 99 (2)	3,8–7,8 3,6–8,3
Besvär (BII) vid 12 månader	41 39 (1)	4,1 4,4

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
2,2–6,0 2,9–6,1	–0,85 (–1,34– –0,35) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 samstämmighet
21,0–25,1 18,9–26,5	0,84 (–1,09–2,76) Ingen skillnad	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 studiekvalitet
1,0–1,6 0,6–1,5	0,54 (0,13–0,95) Fördel TURP, liten skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
2,4–8,4 2,8–8,4	0 (–0,7–0,7) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
22,3–29,9 24,2–24,0	–1,6 (–3,4–0,4) Ingen skillnad	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
1,7 1,8	–0,1 (–0,6–0,3) Ingen skillnad	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

Tabell 6.9.3a Sammanfattning av förekomst av biverkningar och komplikationer i randomiserade kontrollerade studier där behandling med HoLEP jämförts med TURP. Tvåsidigt Fishers exakta test har använts för statistisk beräkning vid en totalförekomst på minst 10 händelser.

Effektmått	Antal patienter HoLEP TURP (antal studier)	Förekomst i antal fall
Uretrastriktur	232	7
	228	12
	(4)	p>0,05
Blåshalsskleros	232	3
	228	3
	(4)	
Bestående urininkontinens	232	3
	228	3
	(4)	
Omoperation pga blödning	232	2
	228	4
	(4)	
Omoperation pga ofullständig effekt inom 12 månader	232	1
	228	3
	(4)	

Tabell 6.9.3b Sammanfattning av förekomst av biverkningar och komplikationer i randomiserade kontrollerade studier där behandling med HoLEP jämförts med öppen operation.

Effektmått	Antal patienter HoLEP Öppen operation (antal studier)	Förekomst i antal fall
Uretrastriktur	101	3
	99	2
	(2)	
Blåshalsskleros	101	1
	99	3
	(2)	
Bestående urininkontinens	101	2
	99	1
	(2)	
Omoperation pga blödning	101	4
	99	3
	(2)	
Omoperation pga ofullständig effekt inom 12 månader	101	2
	99	0
	(2)	

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
30 53	Begränsat ⊕⊕○○	–1 studiekvalitet, –1 precision
13 13	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
13 13	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
9 18	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
4 13	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
30 20	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
10 30	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
20 10	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
40 30	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision
20 0	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Erektionsförmågan påverkades inte av någon av behandlingsmetoderna. Tre fjärdedelar av patienterna hade retrograd ejakulation efter HoLEP respektive TURP. Uppgifter saknas för öppen operation men den kliniska erfarenheten talar för likvärdigt utfall.

Påverkan på avflödeshinder och möjlighet att avlägsna kronisk kateter (KAD)

Två av studierna som jämför HoLEP med TURP har också mätt graden av obstruktion (enligt Schäfer) med tryck-flödesteknik före och efter behandling [7,8]. Obstruktionen undanröjs av båda metoderna (Schäfer grad 3,4–3,7 före operation till 0,2–1,2 efter operation). Samma förbättring ses efter öppen operation (Schäfer grad 3,1–3,8 före operation till 0,7–0,8 efter operation). Ett fåtal patienter hade kateter [2]. Av dessa förefaller alla blivit kateterfria efter HoLEP eller TURP.

Långtidsresultat

Ahyai och medarbetare redovisade resultat efter tre år [4]. Resultaten mätt som IPSS och $Q_{\max}$ var väsentligen oförändrade efter tre år. I den inkluderade kohortstudien hade cirka hälften av de ursprungligen behandlade patienterna följts upp i sex år och hade då oförändrat IPSS, $Q_{\max}$ och utfall på besvärfrågan [4].

Vilka patienter lämpar sig för metoden?

HoLEP-metoden är inte prövad för patienter med små prostatakörtlar (under 40 gram), men för övriga prostatastorlekar och utan någon storleksbegränsning uppåt, dvs i princip både de patientgrupper som anses lämpa sig för TURP och de som anses lämpa sig för öppen operation.

6.9.8 Diskussion

Alla utom en av de granskade randomiserade kontrollerade studierna har metodologiska problem rörande beräkning av studiestorlek, randomiseringsprocessen samt blindning vid utvärdering av resultat.

HoLEP-metoden är inte tillräckligt väl utprövad för små prostatakörtlar (under 40 gram) och inte heller annat än i fallserier för patienter med kateter [12,13].

HoLEP ger en förbättring av IPSS och livskvaliteten i paritet med TURP och öppen operation. HoLEP ger en likvärdig minskning av obstruktionen, höjer $Q_{\max}$ och förbättrar symtomen i samma grad som TURP och öppen operation. Ingen skillnad har påvisats vad gäller påverkan på sexuell funktion, vare sig retrograd ejakulation eller erektil förmåga.

Mängden borttagen vävnad var i två studier större för HoLEP än TURP, likvärdig i studierna som jämförde HoLEP med öppen operation samt lägre i två studier som jämförde TURP och HoLEP [2,4]. Möjligen ger HoLEP evaporisering av större mängd vävnad än TURP, varför mängden borttagen vävnad kan underskattas [2].

Eftersom HoLEP använder koksaltlösning som spolvätska minskar risken för TUR-syndrom, vilket uppkommer vid resorption av spolvätska som inte innehåller salter.

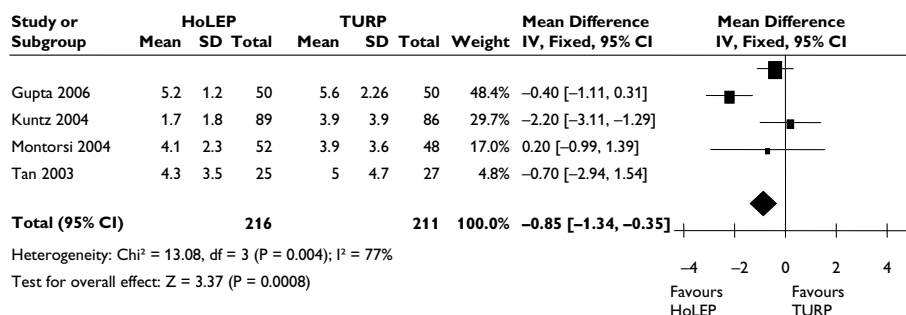
HoLEP ger längre operationstid, huvudsakligen beroende på tiden det tar att sönderdela den enukleerade vävnaden, men kortare vårdtid såväl i jämförelse med TURP som med öppen operation. Vårdtiden bestäms i stor utsträckning av katetertiden, som är cirka ett dygn kortare vid HoLEP, och som i sin tur beror på graden av hematuri. De studier som mätt blodförlust anger lägre blodförlust, liksom lägre behov av transfusion, vid HoLEP, där en tydlig definition för transfusionsbehov inte givits. Inte heller har tidpunkten för kateterdragning definierats, med undantag för Wilson och medarbetares studie, men slutsatsen om kortare katetertid – och därmed vårdtid – är sannolikt riktig [7]. Risken för uretra- eller blåshalsstriktur och postoperativ inkontinens tycks lika vid HoLEP och TURP respektive öppen operation. Blåsp perforation relaterad till sönderdelningen av adenom i blåsan är en specifik komplikation för HoLEP, som i en studie uppstod hos 18 procent av de behandlade. Irritativa symtom rapporteras oftare efter HoLEP, såväl i jämförelse med TURP [2,11] som med öppen operation [9].

Ingen skillnad i utfallsmått kan påvisas vid långtidsuppföljning. Resultaten efter längre uppföljning än tre år (vid jämförelse med TURP) och fem år (vid jämförelse med öppen operation) är dock inte kända. Efter-

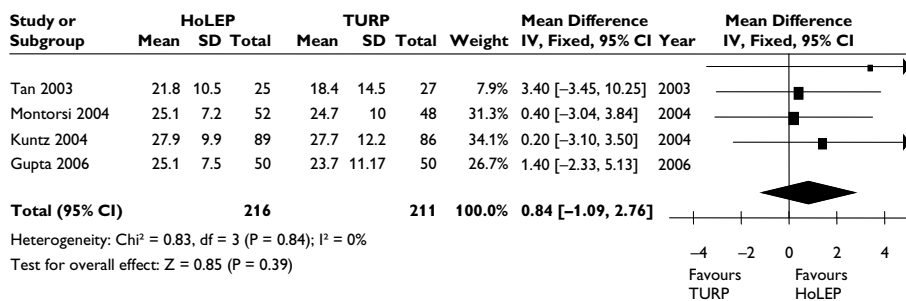
som mängden borttagen vävnad är likvärdig med TURP och öppen operation är det ändå sannolikt att långtidsresultaten är likvärdiga.

Metaanalyser, HoLEP jämfört med TURP

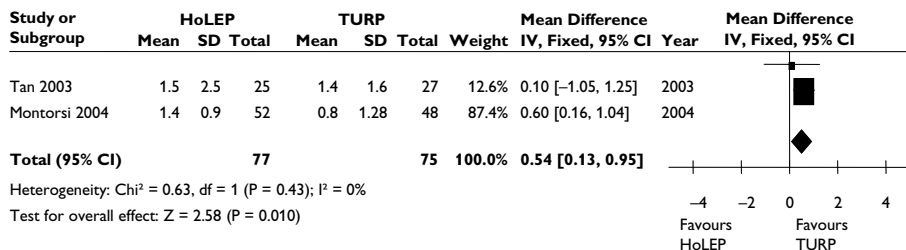
IPSS 12 månader



Q_{max} 12 månader



Besvär 12 månader



Referenser

1. Gilling PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol*. 2008;53:744-9.
2. Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A. Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int* 2006;97:85-9.
- 3a. Kuntz RM, Lehrich K. Transurethral holmium laser enucleation versus transvesical open enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm: a randomized prospective trial of 120 patients. *J Urol* 2002;168:1465-9.
- 3b. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai S. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate compared with transvesical open prostatectomy: 18-month follow-up of a randomized trial. *J Endourol* 2004;18:189-91.
4. Ahyai SA, Lehrich K, Kuntz RM. Holmium Laser Enucleation versus Transurethral Resection of the Prostate: 3-Year Follow-Up Results of a Randomized Clinical Trial. *European Urology* 2007;52:1456-1464.
5. Kuntz RM, Lehrich K, Ahyai SA. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial. *Eur Urol* 2008;53:160-6.
6. Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, Frampton C, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* 2003;170:1270-4.
7. Wilson LC, Gilling PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, et al. A randomised trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur Urol* 2006;50:569-73.
8. Rigatti L, Naspro R, Salonia A, Centemero A, Ghezzi M, Guazzoni G, et al. Urodynamics after TURP and HoLEP in urodynamically obstructed patients: are there any differences at 1 year of follow-up? *Urology* 2006;67:1193-8.
9. Naspro R, Suardi N, Salonia A, Scattoni V, Guazzoni G, Colombo R, et al. Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates >70 g: 24-month follow-up. *Eur Urol* 2006;50:563-8.
10. Briganti A, Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurler R, et al. Impact on sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J Urol* 2006;175:1817-21.
11. Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, et al. Holmium Laser Enucleation Versus Transurethral Resection of the Prostate:

Results From a 2-Center Prospective Randomized Trial in Patients With Obstructive Benign Prostatic Hyperplasia. *J Urol* 2004;172:1926-9.

12. Peterson MD, Matlaga BR, Kim SC, Kuo RL, Soergel TM, Watkins SL, et al. Holmium laser enucleation of the prostate for men with urinary retention. *J Urol* 2005;174:998-1001; discussion 1001.

13. Elzayat EA, Habib EI, Elhilali MM. Holmium laser enucleation of the prostate: a size-independent new "gold standard". *Urology* 2005;66:108-13.

14. Mavuduru RM, Mandal AK, Singh SK, Acharya N, Agarwal M, Garg S, et al. Comparison of HoLEP and TURP in terms of efficacy in the early postoperative period and perioperative morbidity. *Urol Int.* 2009;82:130-5.

6.10 Behandling med KTP-laser ("grön laser")

6.10.1 Evidensgraderade resultat

- Det går inte att bedöma behandling med KTP-laser i relation till TURP när det gäller effekt på patientens symtom (IPSS), maximala urinflöde eller besvärsgrad (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Det går inte att bedöma behandling med KTP-laser i relation till TURP när det gäller biverkningar eller komplikationer (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).

6.10.2 Inledning

KTP-laser ("grön laser") är den senast introducerade lasertekniken för behandling av symtomgivande prostataförstoring. Med en kalium-titanyl-fosfatkristall (KTP) produceras en grön ljusstråle (våglängd: 532 nm) vilken transuretralt riktas mot prostata. Energin tas företrädesvis upp av hemkomponenten i blodets hemoglobin, vilket leder till förångning av vävnaden. Metodens teoretiska fördel är att den förutom vaporisering också åstadkommer koagulation av vävnaden med kort penetrationsdjup (1–2 mm). I den kommersiellt tillgängliga laserutrustningen användes ursprungligen effektinställningen 80 W medan man idag sannolikt företrädesvis använder 120 W. Detta är ett problem eftersom publicerade data baseras på den lägre effektinställningen och därför kanske inte återspeglar dagens kliniska situation. Förespråkare för tekniken hävdar att behandling med KTP-laser ger samma symtomreduktion som TURP, men mildare bieffekter och kortare vårdtid.

6.10.3 Frågeställningar

- Värdera effekten av behandling med KTP-laser i jämförelse med TURP gällande symtomlindring värderad med symtomformulär (företrädesvis IPSS), livskvalitet värderad med besvärfråga samt maximalt urinflöde ($Q_{\max}$). Vidare bedöma effekten på graden av flödesobstruktion samt, om patienten har kateter, andelen kateterfria efter behandling.

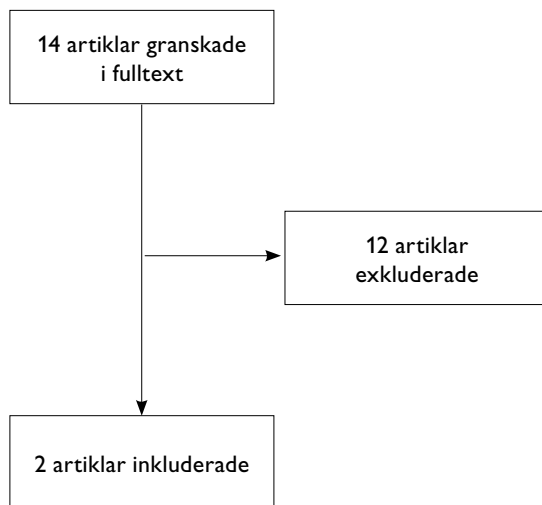
- Jämföra komplikationsrisker och bieffekter (inklusive påverkan på kontinens, erektil funktion samt ejakulation) på kort och lång sikt.
- Värdera behov av vårdresurser som operations- och vårdtider.
- Definiera patientgrupper som särskilt lämpar sig för metoden.

6.10.4 Inklusionskriterier

Randomiserade studier från januari 1975 till november 2008 där behandling med KTP-laser jämförts med TURP. Inklusion har också medgetts av randomiserade studier som tillkommer under processen via handsökning. Fullängdsartikel på engelska eller skandinaviska språk har krävts. Studierna ska ha lägst sex månaders uppföljningstid och innefatta minst 30 patienter per grupp. Bortfallet ska vara under 30 procent utom i de fall där man beräknat enligt "last observation carried forward". Symtomutfallet ska vara mätt med validerat frågeformulär (helst IPSS) och maximalt urinflöde (Q_{max}). Bieffekter och komplikationer ska ha redovisats.

6.10.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Två randomiserade studier där behandling med KTP-laser jämförts med TURP har inkluderats [1,2].



Figur 6.10.1 Flödesschema över urvalet av studier som jämfört behandling med KTP-laser med TURP och som granskats i fulltext. För flödesschema över urvalet av studier inom samtliga utvärderade kirurgiska metoder, se Avsnitt 6.1.

6.10.6 Beskrivning av inkluderade studier

Patienter

Inklusions- och exklusionskriterierna är angivna i båda studierna. Dock framgår inte hur stor andel av patienterna som exkluderats pga att inklusions- och exklusionskriterierna inte uppfyllts och inte heller hur många potentiellt valbara patienter som exkluderats.

I de två randomiserade studierna inkluderades 195 patienter. Patienter med kateter exkluderades. Genomsnittsåldern per grupp vid inklusion varierade inom intervallet 65–69 år.

Patientdata skiljde sig mellan studierna. Medelvärdena för prostatavolym före behandling var 86–88 ml respektive 33–39 ml, IPSS 19–20 respektive 25. Livskvalitet reflekterad av besvärfråga utvärderades i en studie. Värderna för $Q_{\max}$ var likvärdiga (8,6–9,2 ml/s). Tryck-flödesundersökning utfördes i en studie.

Metoder

I studierna används laserljus av samma våglängd och effektinställning (80 W). Tekniken vid resektion är beskriven som ”standard TURP”. I den ena studien anges att operatörerna hade individuell erfarenhet av 35–325 TURP respektive färre än fem laseringrepp. Postoperativ kateterbehandlingstid och vårdtid har sannolikt bestämts av operatören.

Studiekvalitet

Randomiseringsprocess och bortfall (KTP 23 procent, TURP 34 procent) är noggrant beskrivna i Bouchier-Hayes och medarbetares studie [1]. Resultaten är analyserade enligt principen ”intention-to-treat”. Horasanli och medarbetare beskriver inte randomiseringsprocessen och har inte något bortfall [2]. Av relevanta effektmått rapporterades IPSS, $Q_{\max}$ och komplikationer i båda studierna. Besvärskräftan utvärderades inte i Horasanli och medarbetares studie [2].

Tabell 6.10.2 Sammanfattning av funktionella resultat i randomiserade kontrollerade studier där behandling med KTP jämförts med TURP. Metaanalys har inte gjorts pga att studierna är heterogena.

Effektmått	Antal patienter KTP TURP (antal studier)	Medelvärde före behandling (max–min)
IPSS (poäng) 6–12 månader	85 76 (2)	18,9–25,4 20,2–25,2
Maxflöde (ml/s) 6–12 månader	85 76 (2)	8,6–8,9 9,2–9,2
Besvär 12 månader	46 39 (1)	5,1 4,7

Effektmått

Båda de inkluderade studierna har rapporterat IPSS, $Q_{\max}$ och komplikationer.

Tabell 6.10.1 Inkluderade randomiserade kontrollerade studier där behandling med KTP-laser jämförts med TURP. Detaljerade tabeller på engelska över inkluderade studier, se Bilaga 1.

Författare, år, referens, land	Antal patienter KTP TURP	Uppföljningstid	Studiekvalitet Kommentarer
Horasanli et al, 2008 [2], Turkiet Singelcenter	39 37	6 månader	Medelhög Körtelvolym över 70 ml, besvärsfråga saknas
Bouchier-Hayes et al, 2009 Australien [1] (Bouchier-Hayes et al, 2006 [3]) Singelcenter	60 59	12 månader	Medelhög Tryck-flödesmätning före och efter operation

Medelvärde efter behandling (max–min)	Effektskillnad (95% KI)	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
10,9–13,1 6,4–8,9	–	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –1 bristande samstämmighet, –1 bristande precision
13,3–19,3 18,6–20,7	–	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –1 bristande samstämmighet, –1 bristande precision
2,0 1,9	–	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 bristande precision

6.10.7 Resultat

Symtom, maximalt urinflöde och besvär

Det går inte att bedöma behandling med KTP-laser i relation till TURP när det gäller effekt på patientens symtom (IPSS), maximala urinflöde eller besvärsgrad. Endast två studier som uppfyllde inklusionskriterierna har identifierats och i dessa undersöktes delvis olika patientgrupper. Den ena studien [2] beskriver behandlingsutfallet hos patienter med prostatavolym över 70 ml medan prostatavolymer i den andra studien [1] bättre överensstämmer med de volymer man ser i klinisk praxis (medelvärden 33–39 ml). Underlaget lämpar sig därför inte för metaanalys. Båda studierna visar att behandling med KTP-laser signifikant förbättrar IPSS och $Q_{\max}$. Resultaten efter TURP är signifikant bättre än efter behandling med KTP-laser i Horasanli och medarbetares studie [2]. Den skillnaden finns inte i studien av Bouchier-Hayes och medarbetare [1].

Tabell 6.10.3 Sammanfattning av förekomst av biverkningar och komplikationer i randomiserade kontrollerade studier där behandling med KTP jämförts med TURP. Statistisk beräkning har inte gjorts pga att studierna är heterogena.

Effektmått	Antal patienter KTP TURP (antal studier)	Förekomst i antal fall
Uretrastriktur	99 87 (2)	6 7
Blåstamponad	99 87 (2)	3 17
Omoperation pga ofullständig effekt inom 12 månader	99 87 (2)	13 2

Vårdkonsumtion

Behandling med KTP-laser tycks möjligen vara mindre vårdresurskrävande än TURP sett till kateterbehandlingstid (KTP 0,6–1,7 dygn, TURP 1,8–3,9 dygn) respektive antal vård dygn (KTP 1,1–2,0, TURP 3,3–4,8).

Komplikationer och biverkningar

Det går inte att bedöma behandling med KTP-laser i relation till TURP när det gäller biverkningar eller komplikationer. I det samlade studiematerialet var frekvenserna av TUR-syndrom och transfusionskrävande blödning en av 87 respektive fyra av 87 efter TURP, medan inga sådana komplikationer rapporterades efter behandling med KTP-laser. Frekvensen av postoperativ uretra- eller blåshalsstriktur var relativt hög (KTP sex av 99, TURP sju av 87). Frekvensen av blåstamponad var anmärkningsvärt hög efter TURP (17 av 87). Det framgick dock inte i hur hög omfattning tamponaden fick behandlas under narkos. Omoperation med TURP var vanlig efter behandling med KTP-laser (13 av 99).

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
60 80	Otillräckligt ⊕○○○	1 studiekvalitet 2 bristande precision
30 195	Otillräckligt ⊕○○○	1 studiekvalitet 2 bristande precision
131 23	Otillräckligt ⊕○○○	1 studiekvalitet 2 bristande precision

Påverkan på erektion och annan sexuell funktion

Endast en studie redovisar erekttil funktion skattad med frågeformuläret IIEF-5 [2]. Det var ingen skillnad i funktion före och efter respektive behandling.

6.10.8 Diskussion

Det finns bara två publicerade randomiserade studier som jämför behandling med KTP-laser med TURP. Båda visar positiv effekt på IPSS och $Q_{\max}$. Observationstiden är begränsad till 6–12 månader. Underlaget är för litet för att värdera metoden mot TURP. Vårdtiden efter behandling med KTP-laser tycks vara kortare än efter TURP, och frekvensen av allvarliga komplikationer lägre. Slutsatserna stöds av tre icke-randomiserade studier med TURP som kontrollgrupp (fler än 600 patienter, observationstid minst ett år) [4–6]. Generellt fann man lägre perioperativ komplikationsfrekvens och kortare vårdtid efter behandling med KTP-laser än efter TURP, samtidigt som det funktionella resultatet var likartat i de båda grupperna. Det finns också två fallserier med totalt fler än 300 patienter och med observationstid på omkring ett år, vilka rapporterar en gynnsam säkerhetsprofil för KTP-laser, men med högre frekvens av ombehandling än vad som brukar beskrivas efter TURP [7,8]. Det behövs ytterligare randomiserade, kontrollerade studier för att med större säkerhet vetenskapligt bedöma KTP-metoden. En intressant men komplicerande faktor är att tekniken fortlöpande förbättras, vilket kan komma att innebära svårigheter att värdera nya studier mot äldre.

Referenser

1. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int* 2009.
2. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 ml: a short-term prospective randomized trial. *Urology* 2008;71:247-51.
3. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J Endourol* 2006;20:580-5.
4. Ruszat R, Wyler SF, Seitz M, Lehmann K, Abe C, Bonkat G, et al. Comparison of potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate and transurethral resection of the prostate: update of a prospective non-randomized two-centre study. *BJU Int* 2008;102:1432-8; discussion 1438-9.
5. Tasci AI, Tugcu V, Sahin S, Zorluoglu F. Rapid communication: photoselective vaporization of the prostate versus transurethral resection of the prostate for the large prostate: a prospective nonrandomized bicenter trial with 2-year follow-up. *J Endourol* 2008;22:347-53.
6. Nomura H, Seki N, Yamaguchi A, Naito S. Comparison of photoselective vaporization and standard transurethral resection of the prostate on urodynamics in patients with benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2009;16:657-62.
7. Araki M, Lam PN, Wong C. High-power potassium-titanyl-phosphate laser photoselective vaporization prostatectomy for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2008;22:1311-4.
8. Pfitzenmaier J, Gilfrich C, Pritsch M, Herrmann D, Buse S, Haferkamp A, et al. Vaporization of prostates of > or =80 mL using a potassium-titanyl-phosphate laser: midterm-results and comparison with prostates of <80 mL. *BJU Int* 2008;102:322-7.

6.11 Risken för venös tromboembolism vid BPH-kirurgi

6.11.1 Evidensgraderade resultat

- Vid öppen kirurgi för BPH är risken för djup venös trombos cirka 2–4 gånger så hög som vid TURP (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).
- Vid öppen kirurgi för BPH reduceras trombosrisken med farmakologisk trombosprofylax (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).
- Det går inte att bedöma nyttan av trombosprofylax vid TURP (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- Vid kirurgi för BPH ökar inte antifibrinolytisk behandling trombosrisken (måttligt starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕○).

6.11.2 Inledning

Öppen prostatektomi har ansetts vara ett ingrepp med hög risk för trombosbildning. Innan trombosprofylax infördes mer generellt i kirurgisk sjukvård gjordes några studier där incidensen trombos efter prostatektomi kartlades. Dessa studier är dock mer än ett kvartssekel gamla, och incidensen idag utan trombosprofylax är inte känd. Det finns emellertid inget som talar för att frekvensen av venös tromboembolism (VTE) har minskat spontant över tid i frånvaro av profylax. Tabell 6.11.1 visar en sammanställning från dessa studier utan profylax, och det är uppenbarligen en påtaglig skillnad mellan öppen och transuretral kirurgi. De höga incidenserna som ses i tabellen är att tillskriva användandet av fibrinogenupptagstest (FUT), som är en mycket känslig diagnostisk metod, och den kliniska betydelsen av alla små tromboser har diskuterats av och till. Det finns dock en korrelation mellan screeningupptäckta asymtomatiska tromboser, klinisk VTE och dödlig lungembolism [1,2]. Diagnostiska metoder som används vid screening (FUT, flebografi, ultraljud) är inte att betrakta som så kallat surrogatmått för VTE, utan visar den faktiska patologiska processen trombos i motsvarande ven. Det finns också en klar korrelation i profylaktisk effekt mellan dessa manifestationer av VTE. Det effektmått man väljer att använda har givetvis stor betydelse för populationsstorlek i studien.

Dessvärre finns det få studier som är specifikt inriktade på trombosprofylax vid åtgärder mot BPH. Den senaste versionen av riktlinjer utgivna av American College of Chest Physicians (ACCP) behandlar urologisk kirurgi, men inte specifikt BPH [2]. Vad gäller profylaxstudier finns urologiska patienter av och till inkluderade bland så kallade allmänkirurgiska patienter, utan att det i dessa studier går att få fram resultat enbart för patienter som operativt åtgärdats pga en förstorad prostata.

Avsikten med föreliggande kapitel är att systematiskt granska litteraturen avseende trombosprofylax vid kirurgiska åtgärder mot BPH. Existerande riktlinjer redovisas och i diskussionen berörs frågan om slutsatser kan dras från allmänkirurgiska studier, eventuellt med BPH-patienter inkluderade i studierna.

6.11.3 Frågeställning

- Ska trombosprofylax ges i samband med kirurgisk behandling av BPH?

6.11.4 Inklusionskriterier

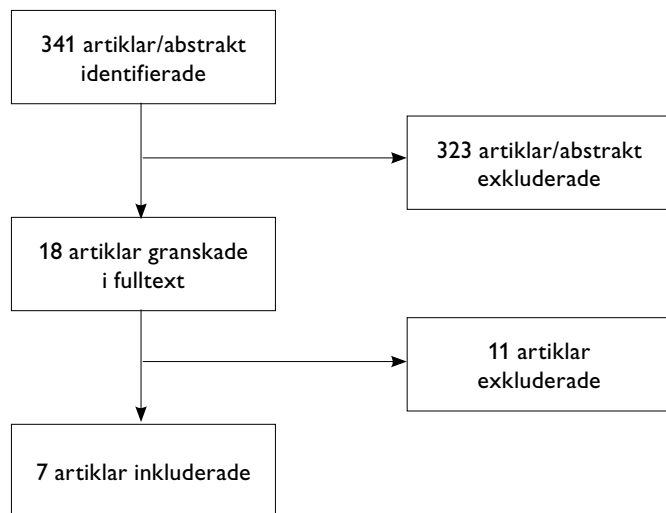
Randomiserade studier som undersökt venös tromboembolism efter operativa ingrepp vid godartad prostataförstoring. Objektiva kriterier för VTE ska ha använts. Artiklar på engelska, tyska, franska och skandinaviska språk har inkluderats.

6.11.5 Resultat av litteratursökningen och urvalet av studier

Sökningar har gjorts i PubMed, Embase och Central på benign prostatahyperplasi (BPH) samt på "deep vein thrombosis", "pulmonary embolism", "venous thromboembolism", "prevention" och "thromboprophylaxis". Sökstrategin redovisas i Bilaga 2.

Av de 341 identifierade titlarna av potentiellt intresse bedömdes abstrakt från 63 artiklar. Av dessa exkluderades 45. Av kvarvarande studier, lästa

i fulltext, exkluderades ytterligare 11 (Tabell 6.11.3). I sju studier finns alltså profylaxeffekt studerad (Tabell 6.11.4).



Figur 6.11.1 Flödesschema över litteratursökning och urval av studier.

6.11.6 Beskrivning av inkluderade studier

Det rör sig om äldre studier (de flesta från 1970-talet), de är små (den största har 49 patienter per grupp) och de flesta har använt fibrinogen-upptagstest (FUT) för trombosdiagnostik. I Becker och medarbetares båda studier [3,4] användes flebografi och Bejjani och medarbetare [5] analyserade effekten av heparin att förebygga scintigrafidiagnostiserad lungembolism. Den slutsats man trots begränsningar kan dra från dessa studier är att ofraktionerat heparin i lågdos signifikant förebygger uppkomsten av asymtomatisk postoperativ venös trombos efter öppen prostatektomi. Studierna är utförda innan lågmolekylära hepariner blev tillgängliga och studerade, men det finns ingen anledning att förmoda att dessa inte skulle vara effektiva. Lågmolekylärt heparin använt som profylax vid transuretral prostatakirurgi tycks inte heller öka blödningsrisken [6]. Studierna är givetvis alltför små för att slutsatser ska kunna dras om en effekt på dödlig lungembolism.

En fråga som varit aktuell i samband med prostatakirurgi är om anti-fibrinolytisk behandling, som är effektiv för att motverka blödningsrisken postoperativt, skulle kunna bidra till en ökad trombosrisk. Detta har undersökts i fyra av de 11 exkluderade studierna i Tabell 6.11.3. Även här har fibrinogenupptagstest använts, och inte i någon studie ses en ökad trombosfrekvens jämfört med kontrollgrupperna.

I flera av de stora studier som gjorts av den trombosprofylaktiska effekten av såväl ofraktionerat heparin som lågmolekylära hepariner har patienter som opererats för BPH ingått utan att ha separatanalyserats. Detta gäller också för olika metaanalyser [7–15]. Konklusionen om en profylaktisk effekt torde gälla, såväl avseende postoperativ venös trombos som dödlig lungembolism.

I den senaste upplagan av riktlinjer utgivna av American College of Chest Physicians konstateras, trots den sparsamma litteraturen, att risken för VTE och effekten av profylax är liknande den som ses vid stor allmänskirurgi och gynekologisk kirurgi, och man konkluderar att ”for all patients undergoing major, open urologic procedures, we recommend that thromboprophylaxis be used routinely (Grade 1A)” [2]. Efter trans-uretrala ingrepp rekommenderas enbart tidig postoperativ mobilisering.

I ett konsensusuttalande från the International Union of Angiology (IUA) är rekommendationerna både gällande mekaniska metoder, ofraktionerat heparin och lågmolekylära hepariner baserade på extrapolering från studier avseende allmänskirurgi [16].

NICE (the National Institute for Health and Clinical Excellence) i England publicerade år 2007 en rapport om venös tromboembolism [17]. Här påpekas också bristen på studier och man baserar sina rekommendationer på en sammanvägning av olika operationstyper. Mekanisk profylax rekommenderas till all urologisk kirurgi och vid ytterligare riskfaktorer adderas lågmolekylärt heparin.

I SBU:s systematiska kunskapssammanställning om VTE jämföras urologisk kirurgi med allmänskirurgi och gynekologisk kirurgi avseende

evidens för profylax. Där konstateras samtidigt att de specifika studier som enbart studerat urologisk kirurgi är metodologiskt svaga [1].

I Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp (2004) anges att profylax mot postoperativ VTE bör ges till följande patienter som genomgår allmänskirurgi, gynekologisk och urologisk kirurgi [18]:

1. alla patienter över 40 år som ska genomgå laparotomi eller ingrepp av jämförlig storlek
2. alla patienter som omopereras inom det postoperativa förloppet (inom 30 dagar), oavsett ålder
3. alla patienter, oavsett ålder, där anamnes eller andra förhållanden gör att ökad trombosrisk bedöms föreligga.

Till de operationer där rutinmässig profylax inte behövs räknas exempelvis TURP.

6.11.7 Resultat

Tabell 6.11.1a Sammanfattning av resultat avseende trombosrisk vid öppen operation respektive TURP.

Effektmått	Antal patienter Öppen operation TURP (antal studier och studietyp)	Frekvens (%)
Förekomst av trombos	683 416 (15 OS)	38 11

Tabell 6.11.1b Sammanfattning av resultat avseende trombosrisk och effekt av farmakologisk trombosprofylax vid öppen operation respektive TURP.

Effektmått	Antal patienter Ingen profylax vs profylax (antal studier och studietyp)	Frekvens (%)
Förekomst av trombos, öppen operation	161 157 (5 RCT)	35 24
Förekomst av trombos, TURP	49 40 (1 RCT)	19 7,5

Tabell 6.11.1c Sammanfattning av resultat avseende trombosrisk och effekt av fibrinolyshämning.

Effektmått	Antal patienter Fibrinolyshämning vs kontroll (antal studier och studietyp)	Frekvens (%)
Förekomst av trombos	193 193 (4 RCT)	24 18

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
380 110	Starkt ⊕⊕⊕⊕	+2 för mycket stor effektskillnad

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
350 240	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 precision
190 75	Otillräckligt ⊕○○○	–1 studiekvalitet, –2 precision

Absolut effekt per 1 000 patienter	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
240 180	Måttligt ⊕⊕⊕○	–1 precision

6.11.8 Diskussion

Å ena sidan kan det tyckas nedslående att så få modernt upplagda undersökningar studerat tromboprofylax i samband med operationer för BPH. Placebokontrollerade studier vid öppen prostatakirurgi torde dock knappast vara etiskt acceptabelt. Å andra sidan är den gynnsamma effekten av tromboprofylax överväldigande väl dokumenterad vid annan buk–bäckenkirurgi, och det är osannolikt att mönstret för VTE skulle skilja sig markant åt beroende på specialiteten till vilken vi har grupperat olika sjukdomstillstånd. Samtidigt är det viktigt att minnas att studierna av patienter som genomgått prostatektomi utfördes utan moderna krav på studieuppläggning, framför allt en biostatistisk kalkyl om behövlig populationsstorlek utifrån en uppställd hypotes.

Idag är dödlig lungembolism efter operativa ingrepp mycket ovanligt, vilket innebär att varje enskild kirurg sällan kommer att personligen uppleva denna komplikation. Situationen kompliceras ytterligare av dagens utomordentligt låga obduktionsfrekvens, vilket innebär att fastställande av exakt dödsorsak kan vara osäker. I de metaanalyser som finns reduceras dock frekvensen av dödlig lungembolism åtminstone fem gånger med profylax, vilket torde vara kliniskt viktigt, och med lågmolekylärt heparin ökar effekten ytterligare [1].

De övergripande riskfaktorerna (stor öppen kirurgi med dissektionsarbete i lilla bäckenet med aktivering av det hemostatiska systemet och eventuellt en mekanisk effekt på venöst avflöde) torde vara avgörande för trombosrisken. Detta är också skälet till att "urologisk" kirurgi hamnar i samma riskgrupp som övrig buk- och bäckenkirurgi i olika riktlinjer för tromboprofylax. Inga studier har analyserat effekten av profylax på uppkomsten av posttrombotiskt syndrom. Detta skulle kräva mycket stora studier och lång uppföljningstid, åtminstone fem år. Dessutom måste korrektion göras för förekomsten av djup venös insufficiens av andra orsaker i befolkningen.

Risken för venös trombos efter transuretral kirurgi är avsevärt lägre än efter öppen kirurgi, vilket framgår av Tabell 6.11.1. Denna slutsats torde gälla även om materialen är små med stora variationer i incidens och stora konfidensintervall, även om man exkluderar de studier som inte

har jämförelser med öppen kirurgi. Den låga incidensen stöds också av data från observationsstudier [19]. De två profylaxstudier som finns är små, och några slutsatser om profylaxeffekt är svåra att dra. Ur praktisk synvinkel torde snabb mobilisering vara rimlig, men om andra riskfaktorer föreligger (t ex känd trombofili, tidigare VTE, malignitet) bör man ta ställning till farmakologisk profylax i det enskilda fallet. Kunskapen om behov av tromboprofylax vid TURP är dock så pass bristfällig att en modern incidensstudie skulle kunna motiveras.

I stora patientserier som rapporterat utfall av operationer mot BPH redovisas sällan kliniska VTE-frekvenser, och i den mån de redovisas är frekvenserna låga, men endast undantagsvis framgår i publikationerna eventuellt bruk av tromboprofylax – selektivt eller generellt.

Användningen av det internationella systemet för värdering av evidensgraden, GRADE, kan fordra ett par kommentarer. När det gäller frekvensen av trombos hos patienter utan profylax har patienterna naturligtvis inte randomiserats till operationsmetod, men resultaten är entydiga – avsevärt högre frekvens vid öppen kirurgi. När det gäller profylaxeffekt vid öppen kirurgi är studierna små och studiestorlek har inte baserats på styrkeberäkningar, men å andra sidan är profylaxeffekten väl demonstrerad vid en rad operativa åtgärder, vilket gör det högst sannolikt att effekten föreligger även vid öppen prostatakirurgi. Frånsett en randomiserad studie har profylax vid TURP inte undersökts. Det vetenskapliga underlaget är alltså begränsat. När det gäller eventuell ökning av trombosrisken vid antifibrinolytisk behandling i blödningsreducerande syfte är de fyra befintliga studierna också små, men det finns inget som tyder på en ökad trombosrisk. GRADE-underlaget sammanfattas i Tabell 6.11.1.

Tabell 6.11.2 Incidens venös trombos efter prostatakirurgi. Becker använde flebografi, Crawford fleboreografi, övriga fibrinogenupptagstest (FUT).

Författare, referens	År	Öppen kirurgi		Transuretral kirurgi	
		Antal patienter	Trombos (%)	Antal patienter	Trombos (%)
Becker, Borgström [20]	1968	12	50		
Becker et al, [21]	1970	187	21		
Browse et al, [22]	1974	42	50	48	29
Crawford et al, [23]	1978			150	4.6
Gordon-Smith et al, [24]	1972	62	29		
Gruber et al, [25]	1975	95	36		
Hedlund et al, [26]	1975	40	45	101	10
Kakkar et al, [27]	1977	85	27		
Mayo et al, [28]	1971	41	51	20	10
Nicolaides et al, [29]	1972	25	28		
Nicolaides et al, [30]	1972	21	48	29	7
Rosenberg et al, [31]	1975	33	33		
Schaub et al, [32]	1975	21	29		
Sinclair et al, [33]	1976	19	68	21	33
von Hossenthal et al, [34]	1977			47	4
Medelvärde (FUT)			38		11

Från Bergqvist 1983 [35]

Tabell 6.11.4 Trombosfrekvens efter operation för BPH vid olika typer av profylax.

Författare, referens	År	Operation	Kontroll
Becker et al, [37]	1973	Öppen	6/12 (50)
Becker et al, [20]	1968	Öppen	7/43 (16)
Bejjani, et al [42]	1983	TUR	1/17 (6)
Hedlund, [26]	1975	Öppen	18/40 (45)
Hedlund et al, [43]	1981	Öppen	13/28 (46)
von Hossenthal et al, [34]	1977	TUR	9/49 (19)
Vandendris et al, [44]	1980	Öppen	13/33 (39)

FUT = Fibrinogenupptagstest

¹⁾ EACA + heparin

Tabell 6.11.3 Exkluderande artiklar efter fulltextläsning.

Författare, referens	År	Exklusionsorsak
Van Arsdaalen et al, [36]	1983	Skiljer inte på BPH och cancer
Becker et al, [37]	1973	Ej profylax (effekt av EACA)
Browse et al, [22]	1974	Ej RCT avseende profylax. Cancer finns sannolikt med
Crawford et al, [23]	1978	Ej profylax (frekvens efter TURP, BPH eller cancer)
Gordon-Smith et al, [24]	1972	Ej profylax (effekt av EACA)
Hassan et al, [38]	1974	Dubbelpublikation
Hassan et al, [39]	1974	Ren incidensstudie utan profylax
Hedlund, [26]	1975	Ej profylax (effekt av AMCA)
Hendolin et al, [40]	1981	Studie av DVT beroende på anestesimetod
Presman et al, [41]	1960	Historisk kontroll, klinisk diagnostik
Sinclair et al, [33]	1976	Ej profylax (effekt av EACA)

Dextran	Heparin	Elstim	Diagnos	P
8/18 (44)		2/13 (15)	Flebografi	NS
	8/42 (19) ¹⁾		Flebografi	NS
	2/17 (12)		PE (Scint)	NS
10/37 (27)	13/38 (34)		FUT	NS
	6/29 (21)		FUT	0.01
3/40 (7,5)			FUT	NS
	3/31 (9,7)		FUT	0.01

Referenser

1. Bergqvist D. SBU. Blodpropp-förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2002. SBU-rapport nr 158/1-11. ISBN 91-87890-76-3 och 91-87890-79-8.
2. Geerts W, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133 (6 Suppl):381-453.
3. Becker J, Borgstrom S, Saltzman GF. Incidence of thrombosis associated with epsilon-aminocaproic acid administration and with combined epsilon-aminocaproic acid and subcutaneous heparin therapy. II. A clinical study with the aid of intravenous phlebography. *Acta Chir Scand.* 1970;136:167-71.
4. Becker J, Schampi B. The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs. A comparative study on the prophylactic effect of dextran 70 and electrical calf-muscle stimulation. *Acta Chir Scand.* 1973;139:357-67.
5. Bejjani BB, Chen DC, Nolan NG, Edson M. Minidose heparin in transurethral prostatectomy. *Urology.* 1983;22:251-4.
6. Hjertberg H, Olsson J, Ekstrom T, Lisander B. Do low molecular weight heparin and dextran increase the blood loss in transurethral resection of the prostate? *Br J Urol.* 1996;78:897-900.
7. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 1988;208:227-40.
8. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med.* 1988;318:1162-73.
9. Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19 Suppl 1:164-73.
10. Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg.* 1993;80:689-704.
11. Kakkar VV. Efficacy and safety of Clivarin and other LMWHs in general surgery: a meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1993;4 Suppl 1:S23-7; discussion S29-31.
12. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg.* 1997;84:750-9.
13. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ.* 1992;305:913-20.
14. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis

of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg.* 2001;88:913-30.

15. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, Dekker E, Hommes DW, Vandenbroucke JP, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet.* 1992;340:152-6.

16. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol.* 2006;25:101-61.

17. NICE. Venous thromboembolism. Reducing the risk of venous thromboembolism in inpatients undergoing surgery. Royal College of Surgeons, 2007.

18. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp. 2004:102-3.

19. Donat R, Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP)--a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:119-23.

20. Becker J, Borgström S. Incidence of thrombosis associated with epsilon-aminocaproic acid administration and with combined epsilon-aminocaproic acid and subcutaneous heparin therapy. A study in experimental animals and in clinical material. *Acta Chir Scand* 1968;134:343-9.

21. Becker J, Borgström S, Saltzman GF. Incidence of thrombosis associated with epsilon-aminocaproic acid administration and with combined epsilon-aminocaproic acid and subcutaneous heparin therapy. II. A clinical study with the aid of intra-

venous phlebography. *Acta Chir Scand* 1970;136:167-71.

22. Browse NL, Jackson BT, Mayo ME, Negus D. The value of mechanical methods of preventing postoperative calf vein thrombosis. *Br J Surg* 1974;61:219-23.

23. Crawford ED, Dumbadze I, Ratledge HW, Mulvaney WP, Wendel RG. Deep venous thrombosis following transurethral resection of the prostate: diagnosis by phlebographie. *J Urol* 1978;120:438-41.

24. Gordon-Smith IC, Hickman JA, el-Masri SH. The effect of the fibrinolytic inhibitor epsilon-aminocaproic acid on the incidence of deep-vein thrombosis after prostatectomy. *Br J Surg* 1972;59:522-4.

25. Gruber UF. Dextran and the prevention of postoperative thromboembolic complications. *Surg Clin North Am.* 1975;55:679-96.

26. Hedlund PO. Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. A study of 316 patients, using the 125I-fibrinogen uptake test. *Scand J Urol Nephrol* 1975;1-100.

27. Kakkar VV. Fibrinogen uptake test for detection of deep vein thrombosis--a review of current practice. *Semin Nucl Med.* 1977;7:229-44.

28. Mayo ME, Halil T, Browse NL. The incidence of deep vein thrombosis after prostatectomy. *Br J Urol* 1971;43:738-42.

29. Nicolaides AN, Dupont PA, Desai S, Lewis JD, Douglas JN, Dodsworth H, et al. Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. *Lancet.* 1972;2:890-3.

30. Nicolaides AN, Field ES, Kakkar VV, Yates-Bell AJ, Taylor S, Clarke MB. Prostatectomy and deep-vein thrombosis. *Br J Surg* 1972;59:487-8.
31. Rosenberg IL, Evans M, Pollock AV. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial. *Br Med J* 1975;1:649-51.
32. Schaub N, Duckert F, Fridrich R, Gruber UF. [Incidence of postoperative deep vein thrombosis in general surgical and urological patients an investigation by means of the 125I-Fibrinogen test in 95 patients without prophylaxis (author's transl)]. *Langenbecks Arch Chir.* 1975;340:23-34.
33. Sinclair J, Forbes CD, Prentice CR, Scott R. The incidence of deep vein thrombosis in prostatectomised patients following the administration of the fibrinolytic inhibitor, aminocaproic acid (EACA). *Urol Res* 1976;4:129-31.
34. von Hossenthal J, Frey C, Rutishauser G, Gruber UF. [Prevention of thromboembolic complications in transurethral resection of the prostate (author's transl)]. *Urology A* 1977;16: 88-92.
35. Bergqvist D. Postoperative thromboembolism. Frequency, etiology, prophylaxis. Berlin: Springer Verlag New York, 1983.
36. Van Arsdalen KN, Barnes RW, Clarke G. Deep vein thrombosis and prostatectomy. *Urology* 1983;21:461-463.
37. Becker J, Schampi B. The incidence of postoperative venous thrombosis of the legs. A comparative study on the prophylactic effect of dextran 70 and electrical calf-muscle stimulation. *Acta Chir Scand* 1973;139:357-67.
38. Hassan MA, El Shiekh A, Rahman, Rahman IA. Proceedings: Prostatectomy and deep vein thrombosis in Sudanese patients. *West Afr J Pharmacol Drug Res* 1974;2:110P.
39. Hassan MA, Rahman EA, Rahman IA. Prostatectomy and deep vein thrombosis in Sudanese patients. *British Journal of Surgery* 1974;61:650-652.
40. Hendolin H, Mattila MA, Poikolainen E. The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy. *Acta Chir Scand.* 1981;147:425-9.
41. Presman D, Cruz R. The prevention of postoperative thrombophlebitis following prostatic surgery. *J Urol* 1960;84:158-61.
42. Bejjani BB, Chen DC, Nolan NG, Edson M. Minidose heparin in transurethral prostatectomy. *Urology* 1983;22:251-4.
43. Hedlund PO, Blomback M. The effects of low-dose heparin treatment on patients undergoing transvesical prostatectomy. *Urol Res* 1981;9:147-52.
44. Vandendris M, Kutnowski M, Futeral B, Gianakopoulos X, Kraytman M, Gregoir W. Prevention of postoperative deep-vein thrombosis by low-dose heparin in open prostatectomy. *Urol Res* 1980;8:219-21.

7. Sociala och etiska aspekter

7.1 Sammanfattning

Livskvalitet

Besvär från de nedre urinvägarna (LUTS, lower urinary tract symptoms) som beror på en förstorad prostata (benign prostatic hyperplasia, BPH) och effekten på mäns livskvalitet har framför allt utvärderats med olika typer av enkätformulär som patienter fått besvara. Det är anmärkningsvärt att välgjorda studier med kvalitativ studieteknik saknas i patientgruppen. Detta utgör därför ett viktigt forskningsområde.

LUTS/BPH har påtagliga negativa effekter på individernas hälsorelaterade och sjukdomsspecifika livskvalitet. Vissa symtom är mer besvärande och mer negativa för livskvaliteten. Lagringssymtom är mer besvärande än miktions- och postmiktionsymtom. Trängningsinkontinens är vanligare vid BPH än man tidigare trott och är en faktor av stor betydelse för livskvaliteten. Livskvaliteten försämras med stigande ålder som ett resultat av mer uttalade symtom och besvär. Målet med behandling bör vara reduktion av besvär och inte enbart reduktion av symtom. Det är önskvärt att bättre modeller utvecklas för att utvärdera dessa effekter. De bör inkludera problemet med inkontinens och användas i kontrollerade studier.

Sexuell funktion

Resultaten av tillgängliga studier talar för att LUTS/BPH har negativa effekter på sexuella funktioner. Detta gäller både libido och erektil funktion. Med tanke på vilka symtom och besvär som LUTS innebär för individen är det dock inte anmärkningsvärt att sexuella funktioner störs även om BPH i sig inte påverkar t ex erektil dysfunktion. För detta talar också det faktum att adekvat behandling med minskade besvär påverkar den sexuella aktiviteten positivt.

Partner och närstående

Partner till patienter med LUTS/BPH uppvisar en betydande morbiditet framför allt av psykologisk och emotionell art. Även sömn, sociala aktiviteter och sexualliv kan försämrats. Vissa av dessa symtom skulle sannolikt kunna minska om patientens partner inkluderades i information inför diagnostik och behandling. Kvalitativa studier av närståendes livssituation är fåtaliga och är ett angeläget forskningsområde.

Läkemedelsbehandling

Ur etisk och social synpunkt är läkemedelsbehandling vid BPH berättigad, men behandlingseffekten är i genomsnitt blygsam. Ett etiskt problem är då att läkemedelsbehandlingen kan fördröja att annan effektiv behandling sätts in. Den negativa effekten på sexuella funktioner av 5-alfareduktashämmarna, medför att sexuell funktion före behandling behöver utredas och saklig information ges till patienter och närstående, så att patientens värderingar kan påverka valet av behandling.

Kirurgisk behandling

Då försämring av sexuella funktioner (ejakulationsstörning och erektil dysfunktion) är vanligt hos patienter med obehandlad godartad prostataförstoring är det viktigt att den sexuella funktionen utvärderas med validerade metoder före ett eventuellt ingrepp. Effekten av den kirurgiska behandlingen på närståendes/partners livskvalitet är ofullständigt studerad. Närstående har behov av saklig information om ingreppet och dess konsekvenser.

Information

Beslutsstöd såsom broschyrer, annat skriftligt material och videomaterial ökar individers kunskap och deras autonomi. Positiv effekt ses även hos män med låg utbildning och av olika etnisk bakgrund. Dessa resultat är viktiga för utveckling av eventuella svenska beslutsstöd, med tanke på att befolkningen i Sverige har en mycket varierad etnisk och kulturell bakgrund. Informationsmaterial bör finnas tillgängligt på de vanligaste invandrarspråken. Fynden i den nyligen publicerade svenska popula-

tionsstudien som visade en hög frekvens av LUTS/BPH med få individer som sökt medicinsk hjälp tyder på ett behov av saklig information för både män och deras närstående angående möjligheter till utredning och behandling.

Eventuell diskriminering

Den patientgrupp som kan tänkas bli utsatt för diskriminering vad gäller tillgång till evidensbaserad vård vid LUTS/ BPH är den åldrade mannen. Nationell statistik visar att den högsta förskrivningen av läkemedel sker i patientgruppen över 80 år. Stor variation finns mellan olika landsting. Även operationsfrekvensen varierar i olika delar av landet, också i den äldsta åldersgruppen. Det krävs dock ytterligare analyser för att klargöra vad skillnaderna beror på. Om de skulle bero på diskriminering, är det ett brott mot både respekten för patientens autonomi och rättvis principen.

Praxis skillnader

En viktig etisk aspekt är *rättvisaspekten*. Av tillgänglig nationell statistik kan man se att det finns påtagliga skillnader både för förskrivning av läkemedel och för antal operationer i olika åldersgrupper. Ett övergripande nationellt vårdprogram, inklusive primärvårdens åtagande, torde kunna öka den enskilda patientens möjligheter till ett relevant och rättvist omhändertagande.

7.2 Inledning

De etiska och sociala aspekter som är aktuella inom projektet ”godartad prostataförstoring med avflödes hinder” (BPH) är av principiellt samma natur som vid utvärdering av andra sjukliga tillstånd. Vid all medicinsk behandling gäller den etiska principen *att göra gott/att inte skada*. Skiljer sig de olika behandlingsmetoderna i detta avseende? Uppvägs risken för biverkningar eller skador av den nytta behandlingen förväntas medföra?

En *social konsekvens* av sjukdomen i sig och av behandlingen är effekten på individernas livskvalitet och på deras närstående. Hur sjukdomen och

behandlingen påverkar patientens och även partnerns arbete, vardagsaktiviteter och, specifikt vid BPH, sexualliv har studerats och sammanställs i kapitlet.

En viktig övergripande fråga är om mannen ges tillräcklig information för att kunna fatta ett informerat beslut eller göra ett informerat samtycke till utredning och behandling, dvs kunna utöva sin *autonomi*. En annan viktig fråga är om utredning och behandling erbjuds alla på samma villkor. Diskrimineras vissa grupper, t ex äldre män? I detta sammanhang är också utfallet av praxisstudier betydelsefulla. Är praxis-skillnader inom landet förenliga med ”vård på lika villkor”? Respekteras *rättvisprincipen*?

Vid bedömning av de etiska och sociala aspekterna i samband med en systematisk utvärdering av en medicinsk teknologi har en internationell arbetsgrupp inom INAHTA (the International Network of Agencies for Health Technology Assessment) förordat att man inledningsvis använder sig av ett antal frågor som uppställts i en artikel av Hofmann [1]. SBU:s metodbok ger vidare vägledning [2]. I den här aktuella utvärderingen av BPH blir i förstone följande fråga aktuell: Kan teknologin skada patienten? Det vill säga, uppvägs risken för skador eller biverkningar av den nytta behandlingen medför? Tidigare var behandlingen av BPH renodlat kirurgisk. Öppen kirurgi har ersatts av mer skonsamma metoder och mindre invasiva metoder har utvecklats. Läkemedel har också introducerats samtidigt som diagnostiken förbättrats.

Resultat av litteratursökningen

Den första litteratursökningen gav 524 abstrakt. Efter läsning rekvirerades 165 artiklar varav 28 bedömdes vara relevanta för genomgången. En kompletterande sökning den 12 maj 2009 gav 537 abstrakt, många från den förra sökningen, många dubbelpubliceringar av samma material. Av de 48 artiklar som lästes bedömdes 20 som relevanta. Vi läste även referenslistor i relevanta artiklar och fann ytterligare material, inklusive en svensk doktorsavhandling.

En kompletterande litteratursökning i samma databaser och med samma sökfunktioner gjordes i januari 2011. Denna gav 184 abstrakt varav ett flertal rörde behandlingsformer som inte utvärderats i denna rapport. Tjugoen artiklar lästes, varav sju bedömdes som relevanta för ställningstagande till sociala och etiska aspekter på BPH.

För bedömning av behandlingseffekter (farmakologisk behandling, kirurgi) godtogs i första hand randomiserade kontrollerade studier (se Kapitel 5 och 6) medan inga begränsningar i studieupplägg har gällt för ytterligare bedömning av etiska och sociala aspekter hos individer med BPH och deras partner. Således har även kohortstudier, tvärsnittsstudier och fall–kontrollstudier medtagits, liksom översiktsartiklar av hög kvalitet. För en detaljerad beskrivning av söksträngar, se Bilaga 2.

7.3 Livskvalitet och LUTS/BPH

Godartad prostataförstoring är ett vanligt tillstånd som i princip drabbar de flesta män med stigande ålder. Det tidigare begreppet ”prostatism” har nu ersatts av LUTS som inkluderar symtom från de nedre urinvägarna även utan tecken på prostataförstoring [3]. Prevalensen av LUTS bland svenska män har undersökts i flera studier [4–6]. Förekomsten av LUTS var starkt beroende av ålder (se Kapitel 1). Även om andra orsaker finns till LUTS är BPH den vanligaste [7–9].

Påverkan av symtom från de nedre urinvägarna på individens livskvalitet utvärderas oftast genom den så kallade ”besvärfrågan” – fråga 8 i International Prostatic Symptom Score (IPSS). Frågan som ställs är följande: Om Du skulle leva resten av livet med urinvägssjukdomen precis som det är nu, hur skulle Du känna Dig inför detta? Svaren graderas i en skala från 0 ”glad” till 6 ”förskräcklig” (se Figur 1.8.2 i Kapitel 1).

Ett antal studier har visat reliabilitet, validitet och sensitivitet av IPSS besvärfråga [10]. Det finns också ett klart samband mellan svårighetsgrad av LUTS besvärfrågan hos män av olika nationaliteter och olika kulturell bakgrund [4,11,12]. Styrkan i att använda denna fråga är att den är accepterad som ett tillägg till den väl utvärderade IPSS-skalan i många kliniska studier globalt, t ex i de randomiserade kontrollerade

studier som ligger till grund för denna rapport. Frågan mäter dock framför allt i vilken grad individen tolererar sina symtom snarare än utvärderar livskvalitet, varför andra skalor för bedömning hur symtomen påverkar patienternas besvär och livskvalitet är viktiga att använda. Sålunda används ofta i studier från anglosaxiska länder BPH Impact Index (BII), som korrelerar väl med IPSS besvärfråga [7,13] samt Symtom Problem Index (SPI) även denna validerad mot IPSS [14]. Alla dessa instrument utvärderar så kallad sjukdomsspecifik livskvalitet, i dessa fall BPH (se Kapitel 1.5).

För en mer allmän bedömning av hälsorelaterad livskvalitet har ett stort antal olika instrument använts i kliniska studier av BPH, t ex ”Nottingham Health Profile”, ”Euro QoL” och ”Short Form–36 Health Survey” (SF-36). Den mest adekvata är sannolikt SF-36. Detta är ett enkätformulär som fylls i av den undersökte individen själv och som mäter hälsotillståndet samt livskvalitet utan relation till någon specifik sjukdom. Värdering av hälsa är mycket beroende på det kulturella sammanhanget. Vi har därför valt att i första hand rapportera studier som gjorts på svenska eller nordiska individer. SF-36 är utvärderad och validerad för svenska förhållanden [15,16]. SF-36 består av åtta domäner: fysisk funktionsförmåga, inskränkningar i aktivitet pga fysiska problem, kroppslig smärta, allmän syn på hälsa, vitalitet, social funktionsförmåga, mental hälsa och inskränkningar i livsstil pga emotionella problem. Dessutom finns två summerande frågor om fysiska respektive mentala problem. Varje domän ger ett poängtal mellan 0 och 100, ju högre poäng desto bättre hälsa.

Vilka symtom vid LUTS/BPH orsakar mest besvär och har störst inverkan på livskvalitet?

I en svensk studie från 2009 har prevalensen av LUTS och dess inverkan på individernas livskvalitet undersökts via en enkät till över 3 000 slumpvis utvalda män, 41–80 år gamla, från hela landet. IPSS användes för att skilja på individer med LUTS (IPSS över 7) och utan LUTS. Männen med LUTS fick besvara ytterligare en enkät rörande symtom och dess effekter på livskvaliteten. Totalt 703 män ansågs ha LUTS. Av dessa hade 10,3 procent IPSS över 15. Man fann en korrelation mellan

högre IPSS och ökande ålder. Trots höga symtompöäng hade endast 41 procent sökt hjälp för besvären, och 23 procent hade fått någon typ av behandling. En tredjedel ansåg att LUTS hade en påtagligt negativ inverkan på livskvaliteten och många rapporterade flera negativa effekter på olika aspekter av det dagliga livet. Tjugo procent uppgav begränsningar i sociala aktiviteter såsom resor, träning och deltagande i sociala funktioner. Av männen angav 77 procent att besvären i stor omfattning påverkade relationen med deras partner. Författarna konkluderar att allmänheten måste informeras om LUTS och de möjligheter till utredning och behandling som finns [6].

I en svensk avhandling har SF-36 använts i studier av hälsorelaterad livskvalitet hos män som remitterats till urologklinik för LUTS/BPH [17]. Männen har jämförts med en slumpvis vald grupp från befolkningen. Samtidigt med SF-36 studerades sjukdomens svårighetsgrad samt sjukdomsspecifik livskvalitet med användning av IPSS, IPSS besvärfråga, SPI och BII. En utarbetad och validerad metod för bedömning av inkontinens användes också. Individernas sömn med avseende på kvalitet och kvantitet utvärderades samtidigt med validerade instrument, Uppsala Sleep Inventory [18,19] och Basic Nordic Sleep Questionnaire [20]. Resultaten visar att männen med LUTS var signifikant sämre än männen från befolkningen i alla domäner av SF-36 utom vad gällde kroppslig smärta. Många sömnvariabler var försämrade hos män med LUTS jämfört med andra män. I LUTS-gruppen hade 9 procent milda, 47 procent moderata och 44 procent svåra urinvägssymtom. Urininkontinens var vanligt, 39 procent, och av dem hade 74 procent trängningsinkontinens. Sömnkvaliteten var signifikant korrelerad till de summerade poängtal i IPSS, SPI, BII och till besvärfrågan i IPSS.

Den påvisade höga frekvensen av urininkontinens, framför allt trängningsinkontinens hos män med LUTS/BPH, är betydelsefull ur livskvalitetssynpunkt. En svensk forskargrupp [21] har undersökt män 41–81 år boende i Surahammars kommun som i en tidigare enkät [5] angett symtomen ansträngnings- och trängningsinkontinens eller efterdropp. Dan-PSS är en dansk symtomskala, vars enkät användes för att studera besvärens svårighetsgrad. Dan-PSS är validerad och likvärdig med IPSS [22]. Urininkontinens och särskilt trängningsinkontinens var det

mest besvärande symtomet även när läckaget inte förekom så ofta. I en uppföljande studie undersöktes denna patientgrupp med avseende på generell livskvalitet med SF-36 samt sjukdomsspecifik livskvalitet med Dan-PSS [23]. Män med urininkontinens hade lägre värden för alla 8 domäner av SF-36. De med moderata eller svåra besvär av svag urinstråle eller nykturi (behov att urinera på natten) hade lägre livskvalitetspoäng för alla dimensioner jämfört med män med milda besvär. Urininkontinens minskade livskvaliteten mer än miktions- och postmiktionsymtom. Äldre män med LUTS rapporterade lägre livskvalitet än yngre.

Hur urinvägssymtom påverkar livskvaliteten hos män med BPH har undersökts i en studie [24]. Patienternas besvär har jämförts med män med prostatacancer och män slumpvis valda ur befolkningen. Båda grupperna besvärades av urinläckage, obehagskänslor och störd urinering med hög frekvens. Alla symtom påverkade livskvaliteten negativt jämfört med män ur befolkningen. Problemen för den grupp som hade BPH var framför allt av emotionell karaktär [24].

I en tidigare svensk studie bland män över 45 år som undersökts med avseende på urininkontinens och LUTS var prevalensen av inkontinens 9,2 procent – från 3,6 procent vid 45 års ålder till 28,2 procent hos män 90 år och äldre [25]. Av dem ansåg 31 procent att besvärerna begränsade deras sociala och yrkesmässiga liv. I en studie från Holland har IPSS och IPSS besvärfråga utvärderats tillsammans med SPI och BII för att bedöma vilka symtom som mest påverkar besvärsggrad och vilka som är associerade med välbefinnande hos patienter med BPH. Svag urinstråle, täta miktioner och trängningar var de vanligaste symtomen medan trängningar, nykturi och startsvårigheter var de mest besvärande. Besvär med ofullständig blåstömning och täta miktioner var däremot starkast korrelerade till minskat välbefinnande [26].

I en norsk studie av män som remitterats för LUTS tydande på BPH som undersöktes med IPSS, SPI (Symtom Problem Index), ISI (Incontinence Severity Index), ICS-BPH (International Continence Society) [27] och BSIA (BPH Specific Interference with Activities), [28] kunde man konstatera att 37 procent hade inkontinens, varav 61 procent hade trängningsinkontinens. Detta symtom var mycket besvärande och socialt

generande. BSIA visade att 75 procent hade sömnsvårigheter och för 31 procent gällde detta varje natt. Författarna konkluderar att mer hänsyn måste tas till urininkontinens när LUTS/BPH utreds [29].

I en ytterligare studie av samma patienter undersöktes i vilken grad besvärens svårighetsgrad och andra faktorer påverkade livskvalitet hos män med LUTS tydande på BPH. Man använde ett frågeformulär från WHO, WHOQoL-brief (WHO 1998), IPSS, SPI samt ytterligare ett instrument. WHOQoL-brief har fyra domäner: fysisk hälsa, psykisk hälsa, sociala relationer och omgivningen. Resultaten visade att sjukdomens svårighetsgrad endast påverkade domänen fysisk hälsa. Urininkontinens av svår grad (ansträngnings- eller trängningstyp) påverkade alla domäner i WHOQoL-brief *utom* fysisk hälsa. Patientens missnöje med sin aktuella situation, mätt med SPI, påverkade alla domäner. Slutsatserna av studien var att svårighetsgraden av LUTS/BPH influerar kroppsliga funktioner och dagliga rutiner, men livskvaliteten påverkas framför allt av andra faktorer såsom individens personlighet och karaktärsdrag [30].

En av få studier av män med LUTS/BPH där man använt kvalitativ metod redogjorde för dramatiska erfarenheter av att leva med BPH. Dessa inkluderade djup skamsenhet inför urinvägsbesvären, framför allt trängningsinkontinens, fruktan för cancer, avsky för sjukdomen men också tacksamhet över att den alltmer förekommande diskussionen i media m m hade fått dem att överväga att söka hjälp [31]. Denna typ av kvalitativa studier med djupintervjuer är ett nödvändigt komplement till enkätstudier med poängsystem för att bättre förstå hur BPH påverkar patienten och hans livssituation. Traditionellt har man inte utvärderat inkontinens som ett symtom vid prostataförstoring, utan endast som en komplikation. Man har tidigare haft uppfattningen att inkontinens är ovanligt, men sedan man undersökt prevalensen av inkontinens med frågeformulär har man upptäckt att det är ett vanligt symtom. Trots detta utvärderas inkontinens fortfarande dåligt i denna patientgrupp, sannolikt mest pga att IPSS inte inkluderar detta symtom. Målet med behandling av LUTS/BPH bör vara reduktion av besvär och inte enbart reduktion av symtom. Därför krävs att man utvecklar bättre modeller

för bedömning av detta istället för att enbart använda IPSS och IPSS besvärfråga i denna patientgrupp.

7.4 Sexuell funktion och LUTS/BPH

Sexualitet är betydelsefullt för en individs känsla av välbefinnande och därmed livskvalitet. Sexuell dysfunktion kan innefatta minskad sexuell lust (libido), impotens, försämrad eller upphävd erektionsförmåga (ED) och förändrad eller upphävd ejakulationsförmåga (EjD). Olika typer av validerade och ickevaliderade instrument har använts för utvärdering av sexuella funktioner: "Sexual Function Inventory" [32], "International Index of Erectile Function – IIEF" [33] och en förkortad version av den senare, IIEF-5 [34], samt "Male Sexual Health Questionnaire – MSHQ" [35]. Dessa validerade skalor har framför allt använts i randomiserade kontrollerade studier rörande olika behandlingsalternativ för LUTS/BPH.

Den sexuella aktiviteten minskar i högre åldrar, men studier från senare år visar att sexuallivet fortsätter att vara en viktig del av livet hos många äldre. I en brevenkät studerades synen på sexualitet hos drygt 300 svenska män i åldern 50–80 år, slumpvis utvalda ur befolkningen. Man använde sig av "Radiumhemmets formulär för bedömning av sexuella funktioner", vilket innehåller 40 frågor för bedömning av libido, erektionsförmåga, orgasm och hur störd man var av minskad sexuell funktion [36]. Potens, dvs förmåga att genomföra samlag, rapporterades hos 97, 76 respektive 51 procent i ålderskategorierna 50–59, 60–69 och 70–80 år. Den sexuella funktionen och att bevara den i samband med medicinsk behandling bedömdes som mycket viktigt [36]. Sexualitet hos fyra kohorter av 70-åriga män (1971–2001) har även nyligen undersökts i en studie från Göteborg [37]. Man fann att allt fler uppgav högre frekvens av samlag, tillfredsställelse med sex, mindre sexuell dysfunktion och en mer positiv attityd till sex i högre ålder. De senare födelsekohorterna var mer positiva än de tidigare: En signifikant större grupp, 57 procent, rapporterade mycket bra sexualliv i jämförelse med den tidigaste kohorten, 40 procent.

Sexuell dysfunktion i högre åldrar är multifaktoriell och orsaken kan vara neurologisk sjukdom, vaskulär sjukdom, endokrin sjukdom som diabetes mellitus, biverkan av läkemedel, rökning eller vara psykogent utlöst.

Hur vanligt är det med sexuell aktivitet hos de allra äldsta? Bretschneider och medarbetare fann att 63 procent av gifta män var sexuellt aktiva i åldrarna 80–102 år [38]. Om man använder en bredare definition på sexuell aktivitet, som inkluderar smekningar och masturbation, så är andelen högre [38]. I en svensk studie av nära 10 000 slumpvis utvalda män över 45 års ålder i Göteborg rapporterades impotens (ED) förekomma hos 7,6 procent, med en lineär ökning från 1,5 procent hos 45-åriga män till 17,8 procent hos 80-åriga män [25].

Om förekomsten av BPH i sig påverkar sexuella funktioner har diskuterats genom åren. En studie anger att BPH inte är orsaken till försämringen i sexuell funktion vid stigande ålder, utan att denna beror på åldrande kombinerat med annan sjukdom [39]. De menar dock att det är viktigt att ta reda på den sexuella aktiviteten innan man ger någon behandling för BPH. Senare publikationer har dock pekat på att LUTS/BPH är en oberoende riskfaktor för sexuell dysfunktion (både ED och EjD) och att behandling kan försämma funktionen ytterligare men också förbättra den [40].

I en svensk studie har man jämfört sexuella problem hos tre olika grupper av män: män med prostatacancer, män med BPH och en kontrollgrupp med män från befolkningen. Resultaten visade att män med BPH liksom män med prostatacancer hade mer uttalade sexuella besvär än kontrollgruppen. Detta gällde både ED och sexuell tillfredsställelse och funktion. Männen med BPH hade dock en hög komorbiditet, som delvis kunde påverka situationen [41]. Van Dijk och medarbetare menar att det finns ett samband oberoende av ålder mellan LUTS och sexuell dysfunktion, men att associationen fortfarande är oklar. Enligt Rosen har flera epidemiologiska studier givit starkt stöd för ett samband mellan LUTS/BPH och sexuell dysfunktion hos äldre män, både ED och EjD [12,40]. Ozayar och medarbetare fann ett statistiskt signifikant samband

mellan graden av LUTS, mätt med IPSS, och ED. Sambandet ökade med stigande ålder [42].

En studie undersökte relationen mellan LUTS, de besvär som orsakades av LUTS och erektil dysfunktion, hos drygt 900 svenska män i åldern 60–70 år [43]. LUTS och de besvär som orsakades av LUTS var, oberoende av varandra, signifikant korrelerade till ED bedömt med IIEF-5-skala. Korrelationen var dock svag och resultaten talar för att ytterligare forskning behövs för att förstå de underliggande mentala (sociala) obehag av LUTS som påverkar de sexuella funktionerna. Samtidigt påpekas att besvär som orsakas av LUTS, såsom mer eller mindre kontinuerliga trängningar och känslan av en ofullständig tömd blåsa, kan påverka intresset för sexuella aktiviteter och sexuell tillfredsställelse negativt och sekundärt utlösa ED [43].

Kanske finns det skillnader mellan olika kulturer? Calais da Silva och medarbetare beskriver en studie där franska och engelska patienter med BPH fick besvara ett omfattande enkätformulär i vilket deras sjukdomssymtom (IPSS) relaterades till ett stort antal frågor om livskvalitet inklusive sexualitet [44]. Det som påverkades hos båda grupperna var sömn, ångest och oro rörande sjukdomen, inverkan på dagliga aktiviteter och sexualitet. Fransmännen angav i motsats till engelsmännen att den mest betydelsefulla effekten var inverkan på sexualiteten. Författarna konkluderar att orsaken kan vara kulturell när det gäller att vilja rapportera sexuella problem eller sexuell aktivitet. Livskvalitet och sexualitet är viktiga domäner att värdera hos patienter med LUTS/BPH [44].

7.5 Livskvalitet hos närstående till män med LUTS/BPH

Liksom vid andra sjukdomstillstånd finns det anledning att tro att LUTS/BPH hos mannen påverkar livssituationen även för hans partner. Trots detta finns ganska få rapporter i litteraturen om detta. Sells och medarbetare var de första som undersökte sjuklighet hos partner till män med BPH genom att konstruera, validera och använda ett sjukdomsspecifikt instrument för denna kategori [45]. Som en del av valideringsprocessen fick patienterna besvara IPSS och ICS-formuläret (International

Continence Society male questionnaire). Patienternas partner besvarade både SF-36 och det specialkonstruerade instrumentet. Resultaten visade att BPH-patienternas partner hade en signifikant högre morbiditet, som var relaterad till domänerna mental hälsa och vitalitet i SF-36 och till patientens grad av sjuklighet (IPSS-poäng). Störd nattsömn och trötthet förekom hos mer än hälften. Nära två tredjedelar oroade sig för att maken hade cancer eller att han måste opereras. Två tredjedelar hade märkt försämring av sexlivet. Många av dessa problem torde kunna hanteras bättre genom en öppen diskussion mellan behandlande läkare och patienten respektive hans partner.

Shvartzmann och medarbetare genomförde en strukturerad telefonintervju i Israel av partner till 215 slumpvis utvalda män över 50 år som var registrerade vid vårdcentraler pga prostatasymtom identifierade via IPSS [46]. En tredjedel av kvinnorna tyckte att deras mäns urinvägsbesvär var ett problem, mycket besvärligt enligt 20 procent. Sömnproblem var det mest störande, därefter sexuella samlevnadsproblem och problem med sociala funktioner. Männens och deras partners uppfattning av effekterna av urinvägssymtomen stämde väl överens. Slutsatsen var att med tanke på de många behandlingsalternativ som finns vid BPH, inklusive "watchful waiting", är det önskvärt att ta hänsyn även till partnern vid beslut om behandling [46].

Liknande resultat rapporteras från Grekland av Mitropoulos och medarbetare, som undersökte 50 par där mannen led av symptomatisk BPH och hade remitterats för fortsatt utredning och åtgärd [47]. Männens besvarade IPSS och kvinnorna ett specialkonstruerat formulär. Partners morbiditet bestod av sömnrubbingar (20 procent), problem med sociala funktioner (30 procent), psykologiska problem (66 procent) och påverkan på sexuellt samliv (48 procent). Dessutom fanns stark oro för att maken hade cancer och för en eventuell operation. Man påpekar vikten av att ge adekvat information till patienternas partner om att makens sjukdom är godartad och om eventuella risker med kirurgiska ingrepp [47]. I en nationell enkät till män i USA med förstörad prostata, indelade i tre ålderskohorter, 50–59, 60–69 och 70–79 år, undersöktes sjukdomens svårighetsgrad, hur den påverkade livskvalitet inklusive relation till partner, samt även partners syn på makens sjukdom [48]. Av männen

var 74 procent gifta och cirka 70 procent av dessa menade att sjukdomen inte påverkade relationen till partnern. Men ju svårare sjukdomen var, desto större var påverkan. Patienternas partner rapporterade oftare problem med fysisk närhet och kommunikationsproblem med maken [48].

Som en del i en svensk avhandling från 2008 har Marklund-Bau undersökt livskvaliteten hos partner till män med LUTS/BPH [49]. Sells frågeinstrument översattes till svenska och validerades. Femtioen partner undersöktes före och efter makens TURP-operation. Resultaten visade att både före och efter operationen påverkades partnern i emotionellt hänseende snarare än i begränsning av praktiska aktiviteter. Även i denna studie påverkade oro för cancer partners livskvalitet [49]. I ett ytterligare arbete studerade författarna inflytandet av mannens LUTS-relaterade besvär på sömnen hos deras partner samt på partnerspecifik och hälsorelaterad livskvalitet [50]. Som kontrollgrupp användes partner till slumpvis utvalda män i befolkningen. Sömnkvalitet utvärderades med frågor från "Uppsala Sleep Inventory" [18,19] och "Basic Nordic Sleep Questionnaire" [20]. Livskvaliteten hos partnerna utvärderades med Sells frågeformulär inklusive den sista frågan som överensstämmer med IPSS besvärsfråga. Hälsorelaterad livskvalitet utvärderades med SF-36. Symtomens svårighetsgrad utvärderades bland patienterna med IPSS, IPSS besvärsfråga, SPI och BII. Nio procent rapporterade milda, 47 procent måttliga och 44 procent svåra LUTS-symtom. Jämförelsen mellan partner till LUTS-patienterna och till män ur befolkningen visade i denna studie inga signifikanta skillnader i vare sig sömnens kvantitet eller kvalitet, inte heller i hälsorelaterad livskvalitet [50]. Partner till BPH-patienterna hade dock samma utfall som i den tidigare undersökningen avseende sjukdomsspecifik livskvalitet, där framför allt den emotionella stressen var framträdande [49]. Författarna påpekar att man genom att inkludera partnern i mannens konsultation inför utredning och behandling bör kunna minska oron och förbättra partners livskvalitet.

Ett specifikt problem med effekt på partner och familj tas upp i en undersökning från Danmark [51]. Med en kombination av kvalitativ och kvantitativ metod, intervjuer och en enkät, har partner till 78 män som genomgått TURP-operation studerats med avseende på inträffade

komplikationer hos den opererade och hur detta påverkat situationen i hemmet. Ett stort antal oplanerade kontakter med hälsovården var nödvändiga under de sex veckor efter operationen som studien omfattade. Urininkontinens var ett stort problem. Av de opererade männen hade 42 procent inkontinens i mer än fyra veckor med betydande merarbete och oro för familjen som följd. Av patienternas partner ansåg 28 procent att patienten skrivits ut för tidigt. Sömnproblem hade 34 procent. Hos 39 procent påverkades deras sociala liv och hos 30 procent krävdes extra arbete i hemmet. Studien visar att utskrivningen borde hanteras bättre och inkludera realistisk information om efterförloppet [51].

7.6 Bedömning av de i rapporten utvärderade behandlingsmetoderna vid BPH ur etisk och social synpunkt

I detta avsnitt bedöms de metoder som utvärderats i rapportens övriga kapitel med särskilda kommentarer om livskvalitet och sexuella funktioner, som baseras på andra studier än de som inkluderats i behandlingskapitlen.

Farmakologiska metoder

Skillnaden i klinisk effekt mellan *alfablockerare* och placebo är i genomsnitt liten. Alfablockerarnas effekter på livskvalitet mätt med IPSS-QoL är obetydligt bättre än placebo. Kardiovaskulära biverkningar såsom yrsel, asteni och blodtrycksfall är få, men signifikant fler än med placebo. Negativa effekter på sexualitet jämfört med tillståndet före behandling är sällsynta (se Kapitel 5.2).

5-alfareduktashämmarna har effekt genom att reducera prostatavolymen och därigenom förbättra urinvägssymtomen och patientens livskvalitet. Skillnaden jämfört med placebo är dock liten. Behandlingen medför klara negativa effekter på sexualiteten i form av ED (hos 3,4–15,5 procent), EjD (hos 0,2–7,7 procent) och minskad libido (hos 1,1–10,0 procent) enligt de randomiserade kontrollerade studier som ingår i Kapitel 5.3. Den kliniska effekten vid behandling av BPH med *naturläkeme-*

del är måttlig; biverkningar inklusive effekten på sexuella funktioner är ofullständigt studerad (se Kapitel 5.5).

Kirurgiska metoder

Ur etisk och social synpunkt är det viktigt att valet av metod grundas på korrekt diagnostik, metodens relevans i olika kliniska situationer och patientens preferenser. De metoder som har den bästa kliniska effekten, dvs minskar patientens IPSS-poäng och därmed patientens besvär, har också den största positiva effekten på patientens livskvalitet. Den viktigaste sexuella biverkan med alla kirurgiska metoder, framför allt med TURP, är en klar ökning av retrograd ejakulation, vilket drabbar 40–70 procent av de opererade männen. Det är en biverkan som dock tycks ha relativt liten inverkan på patientens livskvalitet. Effekten av de kirurgiska ingreppen på övriga sexuella parametrar såsom libido och ED är mycket liten.

7.7 Vikten av information

En fråga av etisk vikt när det gäller olika behandlingsmetoder är om patienten kan göra ett informerat val, dvs har han fått tillräcklig information och förstått den? Enligt den svenska hälso- och sjukvårdslagen och enligt den europeiska urologföreningens (EAU) riktlinjer ska utredning och behandling alltid ske i samråd med patienten och valet av behandling ska grundas på patientens informerade val [52]. Vid BPH har patienten att ta ställning till ett flertal olika alternativ: aktiv uppföljning, olika farmakologiska metoder, samt kirurgiska metoder, som är mer eller mindre invasiva. Alla dessa har olika profil vad avser chansen till förbättring av patientens sjukdomstillstånd och de har olika biverkningar. Hur beslut fattas av den enskilde patienten och i vilken grad han påverkas av hur informationen ges är dåligt undersökt i vetenskapliga studier.

I en Cochrane-rapport har man värderat de fåtal randomiserade kontrollerade studier som finns inom området, dvs i vilken grad beslutsstöd hjälper patienten vid det informerade valet. Man fann att beslutsstöd såsom broschyrer, annat skriftligt material och videomaterial signifikant ökade individernas kunskap om de olika alternativ som står till buds. De

gav också en relevant uppfattning om risker och fördelar, vilket minskade problemen att fatta beslut och minskade antalet passiva individer. Informationen ökade individernas deltagande i beslutsprocessen och därmed deras autonomi. Tre publikationer rörande beslut om behandling vid BPH ingår i Cochrane-rapporten [53–55]. I studierna av Barry och medarbetare och Murray och medarbetare bedömdes även effekten av interventionen på hälsorelaterad livskvalitet med hjälp av SF-36 [53] och EuroQol EQ-5D [54]. Barry och medarbetare fann högre värden för allmän hälsa och fysisk funktion i interventionsgruppen än i kontrollgruppen [53]. Murray och medarbetare fann ingen skillnad mellan grupperna [54]. Båda studerade även sjukdomsspecifik hälsa bedömt med den amerikanska urologföreningens (AUA) symtomskala. Barry och medarbetare fann en viss förbättring av urinvägssymtom i interventionsgruppen. Murray påpekar, att då det stora utbudet av information på internet ofta är av låg kvalitet, finns behov av saklig och korrekt information som på ett enkelt sätt bör kunna produceras av hälsovårdsansvariga, i Englands fall av National Health Service, NHS. En studie konstaterade att beslutstödet positiva effekt var densamma bland män med hög eller låg utbildning och av olika etnisk bakgrund [55].

7.8 Diskrimineras vissa grupper?

En grupp som tidigt i utvärderingen av de etiska och sociala konsekvenserna av godartad prostataförstoring blev föremål för diskussion var de allra äldsta som uppvisade symtom eller besvär av LUTS/BPH. Frågan var om dessa patienter diskriminerades pga ålder eller inte kunde utöva sin autonomi av andra skäl. Nationell statistik (se Kapitel 3) visar att de äldsta männen, över 80 år, har den högsta förskrivningen av läkemedel. En stor variation föreligger dock mellan olika landsting. Operationsfrekvensen per 10 000 män äldre än 50 år uppvisar också regionala variationer, även i den äldsta åldersgruppen. Skillnaderna bör observeras men fordrar ytterligare utredning för att man ska kunna bedöma om relativt sett för få äldre män får möjlighet till operation i vissa landsting, dvs om en verklig diskriminering föreligger. Vad avser kateterbehandling i samband med BPH (Kapitel 1.12) synes de flesta män som har kvarkater pga ofullständig blåstömning vara mycket gamla, där olika skäl som ålder och demens kan vara kontraindikationer för kirurgiska ingrepp.

Praxis skillnader

En viktig etisk aspekt är *rättvisaspekten*. Har män med BPH samma tillgång till utredning och behandling oberoende av var i landet de bor? Av tillgänglig nationell statistik (se Kapitel 3) kan utläsas att behandlingen vid BPH uppvisar anmärkningsvärda skillnader i olika delar av landet vad gäller såväl läkemedelsförskrivning som antal och val av kirurgiska ingrepp. Dessa observerade skillnader måste tolkas med viss försiktighet, men om skillnaderna är verkliga är de sannolikt inte relevanta ur befolkningssynpunkt och orsakerna är oklara. Kan olikheter i ambitionsnivån i regionala vårdprogram vara orsaken? Vissa landsting har klara rutiner för omhändertagande på vad avser inställningen till farmakologisk respektive kirurgisk behandling, olika nivåer, primärvård respektive specialistvård. Ett övergripande nationellt vårdprogram inklusive primärvårdens åtagande, torde kunna öka den enskilda patientens möjligheter till ett relevant och rättvist omhändertagande.

Studier som tillkommit efter maj 2009

De sju artiklar som bedömdes som relevanta ändrar i princip inte de slutsatser som den tidigare genomgången av litteraturen gett upphov till. Resultat av en Cochrane-rapport [56] samt två översiktsartiklar [57,58] över effekterna av α -ARI förstärker dock behovet av relevant information till patienter och deras partner inför ställningstagande till behandling. En ny forskningsrapport talar för ett starkt samband mellan positiva behandlingseffekter och förbättrade sexuella funktioner [59].

Referenser

1. Hofmann B. Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21:312-8.
2. <http://www.sbu.se/metodbok>.
3. Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". *BMJ* 1994;308:929-30.
4. Andersson SO, Rashidkhani B, Karlberg L, Wolk A, Johansson JE. Prevalence of lower urinary tract symptoms in men aged 45-79 years: a population-based study of 40 000 Swedish men. *BJU Int* 2004;94:327-31.
5. Engstrom G, Walker-Engstrom ML, Loof L, Leppert J. Prevalence of three lower urinary tract symptoms in men-a population-based study. *Fam Pract* 2003;20:7-10.
6. Stranne J, Damber JE, Fall M, Hammarsten J, Knutson T, Pecker R. One-third of the Swedish male population over 50 years of age suffers from lower urinary tract symptoms. *Scand J Urol Nephrol* 2009;43:199-205.
7. Barry MJ. Evaluation of symptoms and quality of life in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;58:25-32; discussion 32.
8. Hedelin H, Johansson N, Stroberg P. Relationship between benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms and correlation between prostate volume and serum prostate-specific antigen in clinical routine. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:154-9.
9. Verhamme KM, Dieleman JP, Bleumink GS, van der Lei J, Sturkenboom MC, Artibani W, et al. Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care--the Triumph project. *Eur Urol* 2002;42:323-8.
10. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992;148:1558-63; discussion 1564.
11. Girman CJ. Population-based studies of the epidemiology of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1998;82 Suppl 1:34-43.
12. Rosen RC, Giuliano F, Carson CC. Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol* 2005;47:824-37.
13. O'Leary MP, Wei JT, Roehrborn CG, Miner M. Correlation of the International Prostate Symptom Score bother question with the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index in a clinical practice setting. *BJU Int* 2008;101:1531-5.
14. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of The American Urological Association. *Med Care* 1995;33:AS145-55.
15. Sullivan M, Karlsson J, Ware JE, Jr. The Swedish SF-36 Health Survey-I.

- Evaluation of data quality, scaling assumptions, reliability and construct validity across general populations in Sweden. *Soc Sci Med* 1995;41:1349-58.
16. Persson LO, Karlsson J, Bengtsson C, Steen B, Sullivan M. The Swedish SF-36 Health Survey II. Evaluation of clinical validity: results from population studies of elderly and women in Gothenborg. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1095-103.
 17. Marklund H, Spångberg A, Edell-Gustafsson U. Sleep and health-related quality of life in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction compared to the general population and patients with inguinal hernia. *Scand J urol Nephrol* 2010;44:304-14.
 18. Mallon L, Hetta J. A survey of sleep habits and sleeping difficulties in an elderly Swedish population. *Ups J Med Sci* 1997;102:185-97.
 19. Edell-Gustafsson U. Sleep-psychological symptoms and quality of life in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Faculty of Health Science, Linköping University, Sweden and Faculty of Medicine, Uppsala University, Sweden, Linköping 1999.
 20. Partinen M, Gislason T. Basic Nordic Sleep Questionnaire (BNSQ): a quantitated measure of subjective sleep complaints. *J Sleep Res* 1995;4:150-155.
 21. Engstrom G, Walker-Engstrom ML, Henningsohn L, Loof L, Leppert J. Prevalence of distress and symptom severity from the lower urinary tract in men: a population-based study with the DAN-PSS questionnaire. *Fam Pract* 2004;21:617-22.
 22. Hansen BJ, Flyger H, Brasso K, Schou J, Nordling J, Thorup Andersen J, et al. Validation of the self-administered Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) system for use in benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol* 1995;76:451-8.
 23. Engstrom G, Henningsohn L, Walker-Engstrom ML, Leppert J. Impact on quality of life of different lower urinary tract symptoms in men measured by means of the SF 36 questionnaire. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:485-94.
 24. Jakobsson L, Lovén L, Hallberg IR. Micturition problems in relation to quality of life in men with prostate cancer or benign prostatic hyperplasia: comparison with men from the general population. *Cancer Nurs* 2004;27:218-29.
 25. Malmsten UG, Milsom I, Molander U, Norlen LJ. Urinary incontinence and lower urinary tract symptoms: an epidemiological study of men aged 45 to 99 years. *J Urol* 1997;158:1733-7.
 26. Eckhardt MD, van Venrooij GE, van Melick HH, Boon TA. Prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia and their impact on well-being. *J Urol* 2001;166:563-8.
 27. Donovan JL, Kay HE, Peters TJ, Abrams P, Coast J, Matos-Ferreira A, et al. Using the ICSOoL to measure the impact of lower urinary tract symptoms on quality of life: evidence from the ICS-'BPH' Study. International Continence Society-Benign Prostatic Hyperplasia. *Br J Urol* 1997;80:712-21.
 28. Epstein RS, Deverka PA, Chute CG, Panser L, Oesterling JE, Lieber MM, et al.

- Validation of a new quality of life questionnaire for benign prostatic hyperplasia. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1431-45.
29. Haltbakk J, Hanestad BR, Hunskaar S. Diversity of urinary symptoms in patients tentatively diagnosed with benign prostatic hyperplasia referred to a urologic clinic in Norway. *Scand J Urol Nephrol* 2004;38:454-61.
30. Haltbakk J, Hanestad BR, Hunskaar S. How important are men's lower urinary tract symptoms (LUTS) and their impact on the quality of life (QOL)? *Qual Life Res* 2005;14:1733-41.
31. Wareing M. Lower urinary tract symptoms: a hermeneutic phenomenological study into men's lived experience. *J Clin Nurs* 2005;14:239-46.
32. O'Leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA, et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology* 1995;46:697-706.
33. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49:822-30.
34. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999;11: 319-26.
35. Rosen RC, Catania JA, Althof SE, Pollack LM, O'Leary M, Seftel AD, et al. Development and validation of four-item version of Male Sexual Health Questionnaire to assess ejaculatory dysfunction. *Urology* 2007;69:805-9.
36. Helgason AR, Adolfsson J, Dickman P, Arver S, Fredrikson M, Gothberg M, et al. Sexual desire, erection, orgasm and ejaculatory functions and their importance to elderly Swedish men: a population-based study. *Age Ageing* 1996;25:285-91.
37. Beckman N, Waern M, Gustafson D, Skoog I. Secular trends in self reported sexual activity and satisfaction in Swedish 70 year olds: cross sectional survey of four populations, 1971-2001. *BMJ* 2008;337:a279.
38. Bretschneider JG, McCoy NL. Sexual interest and behavior in healthy 80- to 102-year-olds. *Arch Sex Behav* 1988;17:109-29.
39. Downs TM, O'Leary MP. Sexual dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 1999;9:9-14.
40. Rosen RC, Wei JT, Althof SE, Seftel AD, Miner M, Perelman MA. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH Registry. *Urology* 2009;73:562-6.
41. Jakobsson L, Lovén L, Hallberg IR. Sexual problems in men with prostate cancer in comparison with men with benign prostatic hyperplasia and men from the general population. *Journal of Clinical Nursing* 2001;10:573-82.
42. Ozayar A, Zumrutbas AE, Yaman O. The relationship between lower urinary tract symptoms (LUTS), diagnostic indicators of benign prostatic hyperplasia (BPH),

and erectile dysfunction in patients with moderate to severely symptomatic BPH. *Int Urol Nephrol* 2008;40:933-9.

43. Ströberg P, Boman H, Gellerstedt M, Hedelin H. Relationships between lower urinary tract symptoms, the bother they induce and erectile dysfunction. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:307-12.

44. Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, Gineste JL, Cauquil J, Patrick DL. Relative importance of sexual-ity and quality of life in patients with pros-tatic symptoms. Results of an international study. *Eur Urol* 1997;31:272-80.

45. Sells H, Donovan J, Ewings P, MacDonagh RP. The development and validation of a quality-of-life measure to assess partner morbidity in benign prostatic enlargement. *BJU Int* 2000;85:440-5.

46. Shvartzman P, Borkan JM, Stoliar L, Peleg A, Nakar S, Nir G, et al. Second-hand prostatism: effects of prostatic symptoms on spouses' quality of life, daily routines and family relationships. *Fam Pract* 2001;18:610-3.

47. Mitropoulos D, Anastasiou I, Giannopoulou C, Nikolopoulos P, Alamanis C, Zervas A, et al. Symptomatic benign prostate hyperplasia: impact on partners' quality of life. *Eur Urol* 2002;41:240-4; discussion 244-5.

48. Roehrborn CG, Marks L, Harkaway R. Enlarged prostate: a landmark national survey of its prevalence and impact on US men and their partners. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:30-4.

49. Marklund-Bau H, Edell-Gustafsson U, Spangberg A. A Swedish version of a qual-

ity of life questionnaire for partners of men with symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:126-31.

50. Marklund-Bau H. Sleep and quality of life in men with lower urinary tract symptoms-and their partners. Linköping University Medical Dissertation N:o 1092. 2009.

51. Mogensen K, Jacobsen JD. The load on family and primary healthcare in the first six weeks after transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42:132-6.

52. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004;46:547-54.

53. Barry MJ. A randomised trial of a multimedia shared decision-making program for men facing a treatment for benign prostate hyperplasia *Disease Management & Health Outcomes* 1997;1:5-14.

54. Murray E, Davis H, Tai SS, Coulter A, Gray A, Haines A. Randomised controlled trial of an interactive multimedia decision aid on benign prostatic hypertrophy in primary care. *BMJ* 2001;323:493-6.

55. Rovner DR, Wills CE, Bonham V, Williams G, Lillie J, Kelly-Blake K, et al. Decision aids for benign prostatic hyperplasia: applicability across race and education. *Medical Decision Making* 2004;24:359-66.

56. Tacklind J, Fink HA, Macdonald R, Rutks I, Wilt TJ. Finasteride for

benign prostatic hyperplasia Cochrane:
CD006015.

57. Skolarus TA, Wei JT. Measurement of benign prostatic hyperplasia treatment effects on male sexual function. *Int J Impot Res* 2009;21:267-74.

58. Traish AM, Hassani J, Guay AT, Zitzmann M, Hansen ML. Adverse Side Effects of 5alpha-Reductase Inhibitors

Therapy: Persistent Diminished Libido and Erectile Dysfunction and Depression in a Subset of Patients. *J Sex Med* 1111;2010:1743-6109.

59. Jung JH, Jae SU, Kam SC, Hyun JS. Correlation between Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and sexual function in benign prostatic hyperplasia: impact of treatment of LUTS on sexual function. *J Sex Med* 2009;6:2299-304.

8. Hälsoekonomiska aspekter

8.1 Huvudresultat

Hälsoekonomiska studier, som på längre sikt jämfört olika behandlingsval, har främst utvärderat kostnadseffektivitet vid val av *initial behandling*, där alternativa behandlingar kan väljas om effekten är otillräcklig. I studier med kortare uppföljningstid har mer direkt jämförelse mellan olika behandlingsalternativ också utvärderats. Det internationella systemet för värdering av evidens, GRADE, har ännu inte utvecklats för hälsoekonomisk tillämpning, varför ingen gradering av evidensvärdet görs här.

- Vid *svåra* symtom pga prostataförstoring är TURP (transuretral resektion av prostata) mer kostnadseffektivt än läkemedel eller “watchful waiting” (aktiv uppföljning utan insättande av behandling).
- Vid *medelsvåra* symtom är sannolikt läkemedelsbehandling mer kostnadseffektivt som *initial behandling* än operation eller aktiv uppföljning.
- Läkemedlen har hos många patienter mycket måttliga effekter. Noggrann uppföljning och utvärdering av läkemedelsbehandling är därför viktigt ur kostnadssynpunkt.
- Som initial behandling är alfablockerande läkemedel sannolikt något mer kostnadseffektivt än 5-alfareduktashämmare pga något bättre symtomeffekt.
- 5-alfareduktashämmare kan vara kostnadseffektivt i vissa patientgrupper för att förhindra sjukdomsprogress. Bättre möjligheter att identifiera riskgrupper behövs dock.
- För hälsoekonomisk utvärdering av så kallad kombinationsbehandling är det vetenskapliga underlaget otillräckligt.
- TURP är den vanligaste operativa metoden. Kostnadseffektiviteten för denna metod bedöms ha ökat successivt genom färre biverkningar och kortade vårdtider.
- HE-TUMT (transuretral mikrovågsbehandling med hög effekt) kan eventuellt vara kostnadseffektivt jämfört med TURP, men långtids-

data om framför allt behovet av omoperation är otillräckliga för att kostnadseffektiviteten ska kunna beräknas.

- Flera nya operativa behandlingsmetoder är under utveckling, men det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för hälsoekonomiska utvärderingar.

8.2 Inledning

Syftet med detta kapitel är att ge en översikt över hälsoekonomiska utvärderingar, där frågeställningen har varit att bedöma vilket behandlingsalternativ som är mest fördelaktigt att välja som *initial behandling* vid medelsvåra till svåra BPH-symtom.

Ekonomiska utvärderingar innebär att kostnader och hälsoeffekter för olika behandlingsprogram jämförs. Utvärderingarna kan ge ett underlag t ex vid beslut om fördelning av resurser inom hälso- och sjukvården. Inom området BPH genomförs de ekonomiska utvärderingarna ofta med olika typer av modellanalyser. Effektdata tas då i allmänhet från väl genomförda kliniska studier, medan kostnadsdata kan komma från flera olika källor. I modellerna är det också möjligt att föra in olika antaganden och därmed beräkna de skillnader i utfall som då uppstår.

Bakgrund

I ekonomiska utvärderingar jämförs olika behandlingsprogram med avseende på kostnader och hälsoeffekter. Samtliga mäter kostnaderna i monetära enheter, men skiljer sig åt när det gäller hur hälsoeffekterna mäts. En *kostnadsminimeringsanalys* kan utföras om två olika behandlingar har lika effekt. Den med lägst kostnader är då att föredra. Effekterna är dock sällan lika, och då måste både kostnader och effekter av olika alternativ vägas in i jämförelsen. I en "cost-benefit"-analys uttrycks även hälsoeffekterna i monetära termer, vilket gör det möjligt att direkt jämföra intäkter och kostnader. I en *kostnadseffektanalys* uttrycks effekterna i fysiska enheter, t ex vunna levnadsår. *Kostnadsnyttoanalys* är en speciell form av kostnadseffektanalys, där hälsoeffekterna uttrycks som vunna kvalitetsjusterade levnadsår, "quality adjusted life years" (QALY). Fördelen med kostnadsnyttoanalys är att hälsoeffektmåttet inbegriper

både effekter på överlevnad och livskvalitet, vilket i princip möjliggör jämförelser mellan olika patientgrupper.

Kostnadseffektivitet är ett relativt begrepp. När det anges att en viss behandlingsmetod är kostnadseffektiv gäller detta alltid i relation till någon alternativ behandlingsmetod eller ingen behandling alls. Det finns ingen exakt gräns för vad som utgör en acceptabel kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Det är vanligt att man i litteraturen refererar till olika mer eller mindre väl underbyggda gränsvärden. Ofta nämns kostnadseffektkvoter på 50 000–60 000 USD, motsvarande 400 000–480 000 kronor, som gränsvärden. En granskning av de utvärderingar som gjorts av National Institute of Clinical Excellence (NICE) i England pekar på att man tillämpat ett gränsvärde på cirka 30 000 GBP motsvarande 390 000 kronor. Sådana gränsvärden är dock inte konstanta. Studier av betalningsvilja visar att benägenhet att betala för behandlingar eller andra åtgärder ökar med svårighetsgraden av tillståndet [1].

För att göra ekonomiska utvärderingar används ofta olika typer av modellanalyser. I modellerna kan man lägga in bakgrundsdata om prevalens för en sjukdom i olika åldersgrupper, effektdata från en eller flera studier samt ekonomiska data som kan hämtas från olika källor. Man kan också lägga in olika typer av antaganden och göra känslighetsanalyser. Inom området symtomgivande BPH (godartad prostataförstoring med avflödeshinder) används vanligtvis så kallade Markovmodeller, som är speciellt lämpliga vid utvärdering av interventioner som förändrar kontinuerliga parametrar, såsom sjukdomsrisker. Modellerna kräver en stor mängd information om livskvalitet och kostnader. I flertalet av studierna förutsätts att andra behandlingsalternativ sätts in vid otillräcklig effekt. Förutom effekt, påverkan av livskvalitet och kostnad beaktas också risk för komplikationer av olika behandlingsval, behov av ombehandling och förväntad livstid från start av behandling.

Endast hälsoekonomiska artiklar publicerade före 1995 bedömdes vara av intresse för en jämförande analys mellan olika behandlingsval. Det var först vid mitten av 1990-talet som behandling med läkemedel etablerades i större utsträckning. Lätta BPH-symtom enligt den vanligaste använda symtomskalan, IPSS, under 8 poäng, har endast undantagsvis

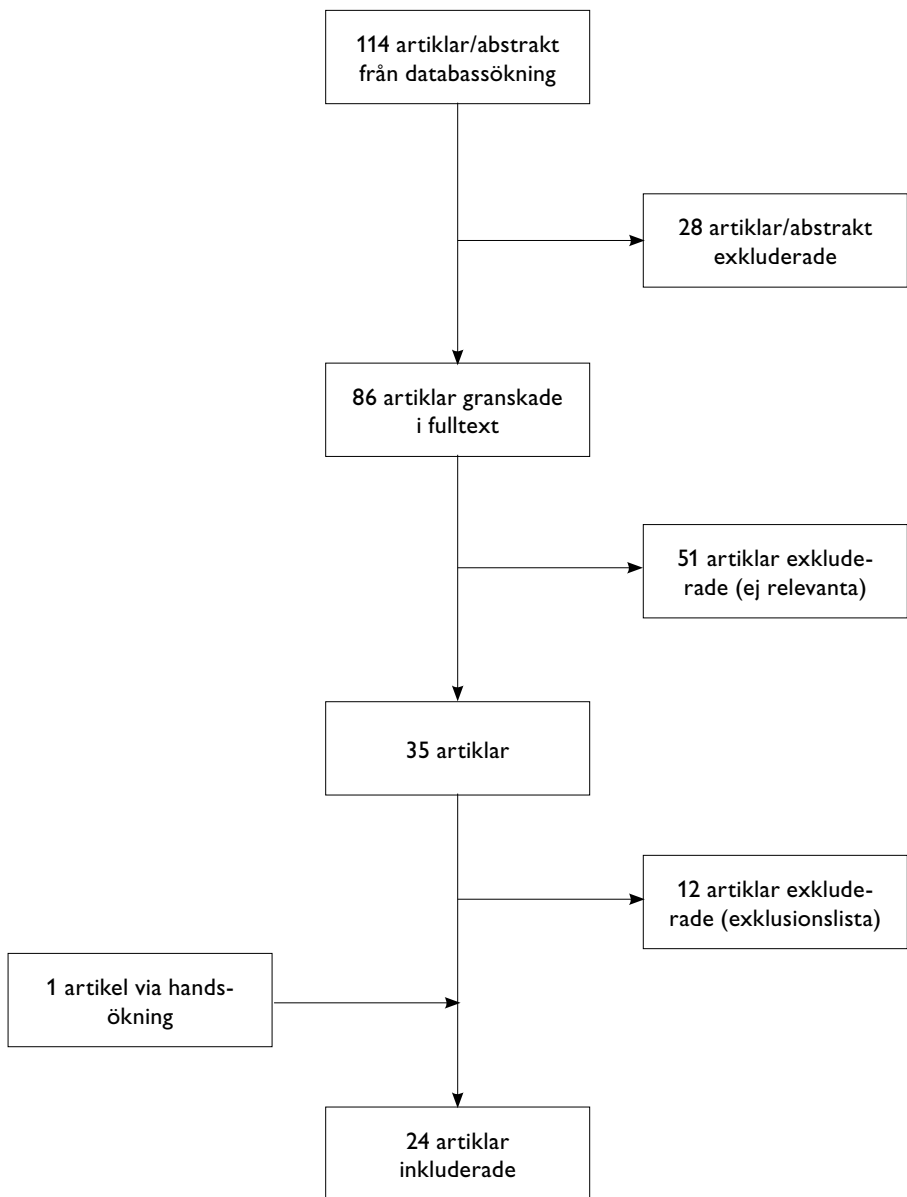
berörts i den hälsoekonomiska litteraturen eftersom man i de flesta länder avvaktar i dessa fall med aktiv terapi. Lätta besvär kommer därför endast att beröras i den mån de inte har särskilts från måttliga till svåra BPH-symtom.

Alla hälsoekonomiska analyser måste ställas i relation till kostnader för olika åtgärder, organisation och läkemedelspriser i det land där analysen genomförts. De är sällan direkt jämförbara med varandra genom att olika antaganden skiljer dem åt. Vissa BPH-studier har t ex tagit hänsyn till bristande följsamhet till behandling med läkemedel, liksom att många patienter ofta står kvar på behandling, även om den inte har effekt. Andra har mer haft som mål att bedöma lägsta *teoretiska* kostnad för olika strategier. De använda modellerna kan även vara mer eller mindre utvecklade. Så har man t ex i vissa studier antagit att patienten fortsätter initialt vald behandling livslångt, eller till eventuellt behov av operativ åtgärd, om TURP inte varit initialt behandlingsval. I andra studier har man vid otillräcklig effekt tillåtit byte till flera alternativa behandlingsalternativ eller från aktiv behandling till "watchful waiting" (ww), vilket är mer i överensstämmelse med klinisk verklighet.

8.3 Litteratursökning och urval av studier

Målet för litteratursökningen var att identifiera ekonomiska studier som jämförde olika behandlingsalternativ vid BPH. Endast artiklar på engelska eller skandinaviska språk medtogs. Översiktsartiklar exkluderades, om de inte innehöll en egen ekonomisk analys av data. Även artiklar med enbart allmänna kostnadsdata, t ex översiktliga nationella kostnader, som inte innehöll kostnadsjämförelser mellan olika behandlingsmetoder exkluderades, liksom studier med mycket begränsad mängd ekonomiska data.

Sökning gjordes i PubMed och HEED. Vid sökning i HEED användes söktermen "prostatahyperplasi" eftersom denna databas endast innehåller ekonomiska studier. Sökningen sträckte sig fram till mars 2009. Därefter har en sista uppdatering gjorts i januari 2011, då ytterligare två relevanta artiklar hittades. Dessa kommenteras i slutet av kapitlet.



Figur 8.3.1 Flödesschema över litteratursökningen och urval av studier avseende hälsoekonomisk analys.

Av 338 identifierade titlar bedömdes abstrakt från 114 artiklar. Av dessa exkluderades 28 artiklar (Tabell 1). Av 86 kvarvarande artiklar lästa i fulltext bedömdes ytterligare 51 inte uppfylla inklusionskriterierna (Tabell 1), 35 artiklar kvarstod för bedömning av studiekvalitet. Av dessa bedömdes 12 ha låg relevans eller inte acceptabel kvalitet (Tabell 2). Dessutom medtogs en systematisk litteraturgenomgång om operativa metoder publicerad 2008 från England [2] och en i denna rapport ingående hälsoekonomisk analys som särredovisats 2009 [3]. Ingen av de funna hälsoekonomiska artiklarna avsåg behandling med naturläkemedel.

Tabell 8.3.1 Studier som exkluderats.

Efter abstraktbedömning	
Allmänna metodarbeten	5
Utanför ämnet	4
Äldre data	6
Främmande språk	7
Kongressabstrakt, kommentar etc	6
Efter fulltextläsning	
Allmänna översikter	13
Allmän uppföljning av kostnader utan jämförelse mellan behandlingsalternativ	18
Få eller gamla ekonomiska data	20

Bedömningen av studiernas kvalitet gjordes i ett första steg av ansvarig granskare och sedan i samråd med i gruppen ingående hälsoekonomer. Vid bedömningen användes SBU:s instrument för bedömning av hälsoekonomiska studier enligt SBU:s metodbok. Kvalitetsbedömningen graderades i: hög, medelhög, låg och ej acceptabel kvalitet.

Tabell 8.3.2 Hälsoekonomiska artiklar av begränsad relevans eller ej acceptabel kvalitet.

Författare, år, referens	Ämne	Orsak
Chiricos et al, 1996, [4]	ww, läkemedel, TURP	starkt förenklad modellstudie
Raymond et al, 1997, [5]	alfablockerande läkemedel	osäkert jämförbara grupper
Oster et al, 2000, [6]	alfablockerande läkemedel	osäkert jämförbara grupper
Saigal et al, 2007, [7a]	läkemedel jmf TURP	osäkert jämförbara grupper
Baltussen et al, 1998, [7b]	införande TUMT i Holland	begränsad relevans
Kabalin et al, 1995, [8]	VLAP jmf TURP	retrospektiv, ej randomiserad
Smith et al, 1996, [9]	VLAP jmf TURP	begränsade ekonomiska data
Tsui et al, 2003, [10]	ILC jmf TURP	få ekonomiska data
Bouchier-Hayes et al, 2004, [11]	KTP jmf TURP	få ekonomiska data
Bachmann et al, 2005 [12]	KTP jmf TURP	få ekonomiska data
Agirbas et al, 2005 [13]	Laser jmf TURP o öppen op	osäkra ekonomiska data
Johnson et al, 1999 [14]	ww, läkemedel jmf TURP	ej definierad grad av BPH

ILC = interstitiell laserkoagulation; KTP = "grön laser"; VLAP = visuell laserablation av prostata

8.4 Resultat av litteraturgenomgången

Vid BPH-besvär finns i dag tre huvudsakliga behandlingsalternativ:

- läkemedelsbehandling
- operation, i första hand TURP
- aktiv uppföljning utan behandling.

Det senare alternativet kallas i internationell litteratur oftast "watchful waiting" (ww), och definieras som en terapi med aktiv uppföljning, där den obehandlade patienten följs under åren med vissa laboratorieprover och regelbundna läkarbesök, vanligen hos allmänläkare, en till två gånger per år. I de fall aktiv behandling inte ges är det i Sverige vanligast att uppföljning endast sker vid behov, dvs vid ökade symtom. Denna policy finns dock inte utvärderad i litteraturen. Redovisningen delas upp

i två delar: en där läkemedel jämförs med andra behandlingar och en del som beskriver hälsoekonomiska studier av olika operationsmetoder.

8.4.1 Läkemedelsbehandling jämfört med andra behandlingsformer

Följande frågeställningar bedömdes vara av intresse:

- Är det mer kostnadseffektivt att direkt starta behandling med läkemedel jämfört med att initialt avvakta och enbart följa patientens symtomutveckling?
- Vilken typ av läkemedel – alfablockerare eller 5-alfareduktashämmare – är mest kostnadseffektivt att välja som första alternativ?
- Är läkemedelsbehandling mindre kostnadseffektivt än operation om patientens förväntade livstid är lång?
- Vid behandling med alfablockerare, skiljer sig olika läkemedel åt ur kostnadseffektivitetssynpunkt?
- Vid behandling med 5-alfareduktashämmare, skiljer sig olika läkemedel åt ur kostnadseffektivitetssynpunkt?

Vid genomgången av litteraturen identifierades 22 studier som berörde frågeställningarna. Av dessa var 13 modellanalyser. Flertalet övriga var kostnadsanalyser som enbart berörde enstaka frågeställningar. Endast tio bedömdes vara av tillräckligt hög kvalitet och samtidigt ha relevans för nuvarande svenska förhållanden. Dessa studier sammanfattas och diskuteras nedan.

Baladi och medarbetare, CCOHTA-rapport 1996 [15]

Under 1990-talet pågick en debatt där man befarade kraftigt ökade kostnader för BPH-behandling efter introduktionen av läkemedel. En kanadensisk grupp publicerade därför 1996 en hälsoekonomisk modellstudie som bygger på en rapport till dåvarande Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) [15]. Studien avsåg att bedöma den hälsoekonomiska effekt som införande av finasterid på den kanadensiska marknaden kunde förväntas få för behandling av patienter med medelsvår till svår BPH. Endast tre alternativa behandlingar studerades därför: "watchful waiting", finasterid och TURP. Effekt av given behandling beräknades från förändring i symtom mätt enligt den

amerikanska urologföreningens symtomskaala (AUA) i kostnadseffektanalysen. I kostnadsnyttoanalysen inkluderades påverkan på livskvalitet utifrån graden av kvarstående BPH-besvär och eventuella bieffekter av given behandling. De olika behandlingsstrategierna studerades i en Markovmodell beräknad på 15 år. Modellen möjliggör byten mellan olika behandlingsalternativ beroende på effekt av given behandling. Nationella kostnader för olika åtgärder, vårdtillfällen etc beräknades. Livskvalitet bedömdes enligt så kallade nyttovikter från studier baserade på patientenkäter och från konsensusantaganden i undersökningsgruppen.

Författarnas slutsats blev att vid *medelsvåra BPH-symtom* (IPSS 8–19) är läkemedel som initialt behandlingsval mer kostnadseffektivt än TURP om patientens förväntade livstid är mindre än 15 år. Om läkemedelsbehandling jämfördes med alternativet att inleda utan insättande av aktiv behandling fann man att finasterid gav bättre livskvalitet, mätt som vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY), till en låg-måttlig extra kostnad för sjukvården. Om däremot patienten initialt hade *svåra BPH-symtom* (IPSS 20–35) gav TURP bättre livskvalitet, mätt i QALY, än läkemedelsbehandling. Detta skedde dock till en högre kostnad om patientens förväntade livstid var mindre än 15 år. Vid längre förväntad livstid blev valet av TURP vid svåra symtom än mer klart, eftersom det gav såväl lägre kostnad som högre livskvalitet.

Sedan den kanadensiska analysen publicerades 1996 har kostnaderna för läkemedel minskat när patenten gått ut och billigare generika gjorts tillgängliga. Detta påverkar kostnadssidan av analysen. Alfablockerare, som har något lägre kostnad än finasterid, finns inte heller med som behandlingsalternativ.

McDonald och medarbetare 2004 [16]

En senare hälsoekonomisk analys från Kanada stöder bedömningen ovan att tidigt insatt behandling med läkemedel är kostnadseffektivt och ger bättre livskvalitet än ”watchful waiting” vid medelsvåra BPH-symtom [16]. Denna analys utgick från delvis andra parametrar för bedömning av otillräcklig effekt av given behandling – incidens av akut urinstämning och behov av senare kirurgisk åtgärd pga kvarstående eller återkommande symtom. Resultat från två studier, PLESS- [17] och

MTOPS-studierna [18], användes i analysen. Effekten av ”watchful waiting” beräknades från studiernas placebogrupper. Man tog i modellen även hänsyn till initial prostatastorlek värderat från PSA (prostata-specifikt antigen) vid studiestart.

Att starta behandling med alfablockerande läkemedel (doxazosin) visades vara något mer kostnadseffektivt än finasterid pga både något bättre effekt och lägre kostnad. Även ett alternativ med kombinationsbehandling (doxazosin plus finasterid) ingick i analysen. Man fann att behandling med båda läkemedlen samtidigt skulle kunna vara kostnadseffektivt, jämfört med att behandla med läkemedlen var för sig. Detta medförde dock en klart ökad läkemedelskostnad, motsvarande drygt 200 000 kr per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, utöver kostnad för att ge enbart alfablockerare. Kostnadseffektiviteten för kombinationsbehandlingen liksom den för behandling med enbart finasterid var bättre vid högre initialt PSA-värde, dvs vid större prostatastorlek, än för behandling vid låga PSA-värden.

DiSantostefano och medarbetare 2006 [19]

En amerikansk grupp publicerade 2006 en modellanalys där man som initial behandlingsstrategi jämförde ”watchful waiting”, läkemedel (alfa-blockerare, 5-alfareduktashämmare och kombinationsbehandling), TURP samt minimalinvasiv behandling med TUMT [19]. Modellen räknades fram 20 år. Byte av behandling i modellen baserades på effekt på BPH-symtom. Data hämtades från en större genomgång av randomiserade kontrollerade studier (AHCPR-guidelines 1994 [20]) och för TURP från AUA-guidelines 2003. För att mer efterlikna en verklig situation antog författarna att hälften av de patienter som inte har effekt av ett läkemedel ändå fortsätter med vald behandling. Man antog även att endast 70 procent av patienterna följer ordinationen vid läkemedelsbehandling.

Liksom i de övriga hälsoekonomiska analyserna fann man att vid *måttliga BPH-symtom* är den mest kostnadseffektiva strategin att initialt ge alfablockerande läkemedel. Detta till en måttligt ökad kostnad jämfört med att avvakta med behandling. Tilläggs-kostnaden för en 65-årig man jämfört med ”watchful waiting” per vunnet fullt friskt levnadsår uppgick

till cirka 180 000 kr. Till skillnad från McDonalds studie drog man slutsatsen att kombinationsbehandling är mindre kostnadseffektivt än att starta med enbart en alfablockerare. Den angivna kostnaden hänför sig till den kliniskt mest tänkbara situationen, där en patient vid otillräcklig effekt kan pröva annan läkemedelsbehandling eller återgå till enbart "watchful waiting", så länge TURP inte är det enda kvarvarande alternativet.

Vid *svåra BPH-symtom* var TURP det mest kostnadseffektiva behandlingsalternativet. För en 65-årig man var den extra kostnaden låg för en strategi med tidig TURP vid svåra besvär (jämfört med "watchful waiting" cirka 40 000 kr per QALY). Övriga behandlingsstrategier gav betydligt sämre effekt på patientens symtom och livskvalitet. För de allra äldsta patienterna fann man att TUMT kan vara ett kostnadseffektivt alternativ till TURP.

Denna analys bedöms ha hög kvalitet, men vissa centrala data i modellen grundar sig på äldre sammanställningar från kliniska studier. Läkemedelskostnaderna och kostnaderna för operativ behandling skiljer sig också från svenska förhållanden.

Bjerklund Johansen och medarbetare 2007 [21]

I en norsk kostnadsanalys jämfördes två olika 5-alfareduktashämmare (finasterid och dutasterid) med alfablockerare (tamsulosin) och TURP i en Markovmodell [21]. Studien baserades på hypotetiska kohorter av män med medelsvår till svår BPH och ett tidsperspektiv på fyra år, motsvarande längden på kliniska kontrollerade studier, och 15,5 år, motsvarande medellivslängden för en 66-årig man. Stegen i modellen byggde på symtomförbättring, incidens av urinstämna och behov av kirurgi pga otillräcklig effekt. Grunddata är hämtade bl a från PLESS-studien och från sammanställning av tre fas-III-studier av dutasterid. Risken för akut urinstämna vid långtidsbehandling med alfablockerare var kritisk för resultaten. Den antogs vara lika hög som den i placebogruppen i dutasterid-studierna. Kostnadsdata hämtades från norska källor. Man kom fram till att dutasterid, som initial behandling, var ekonomiskt mest fördelaktigt både i det kortare och det längre tidsperspektivet. Kostnaderna för finasterid och tamsulosin var relativt likvärdiga. TURP var

även i det längre perspektivet den mest kostnadskrävande behandlingen. Den totala kostnaden vid val av läkemedelsbehandling som initial terapi var 13 900–16 800 NOK i fyraårsperspektivet, respektive 32 100–40 500 NOK i 15,5-årsperspektivet. Detta kan jämföras med kostnaderna för TURP som initialt terapival, som var 46 300 NOK efter 4 år respektive 50 500 NOK efter 15,5 år.

Resultaten är känsliga för läkemedelskostnaderna: finasterid i Norge var högre prissatt än dutasterid. För alfablockerare var graden av progredierande besvär, som framför allt slår igenom i den antagna incidensen av AUR, mest avgörande för resultatet. Eftersom läkemedelspriserna nu är väsentligt mycket lägre i Sverige, där billiga generika finns både för finasterid och alfablockerare, är resultaten inte direkt överförbara till svenska förhållanden. Även kostnad för TURP, som till väsentlig del baserades på norska vårdkostnader, var något högre än i motsvarande svenska analyser [22].

Manyak och medarbetare 2002 [23]

I denna studie från USA jämfördes läkemedel (alfablockerare) med mikrovågsbehandling och TURP i en modellanalys ur ett femårsperspektiv. Studien kommer att beröras närmare nedan tillsammans med annan minimalinvasiv terapi. I studien bedömde man resultaten utifrån patienternas riskattityd, dvs om patienten tillhörde en grupp som är villig att ta en viss risk för att uppnå god behandlingseffekt, eller om patienten hellre accepterade något sämre effekt för att vara mer säker på att inte uppleva tillfälliga behandlingsbesvär eller en permanent bieffekt av behandlingen [24]. Man fann att icke riskvilliga patienter föredrog läkemedelsbehandling medan riskgruppen föredrog mikrovågsterapi, som gav en acceptabelt låg tilläggskostnad. TURP hade högst kostnad och lägst preferens av behandlingsalternativen i de båda patientgrupperna.

Övriga studier

Ytterligare ett par modellanalyser av acceptabel kvalitet har publicerats [25,26]. Båda kom fram till att alfablockerande läkemedel var det mest kostnadseffektiva behandlingsvalet för flertalet patienter. I en något senare kostnadsanalys, som byggde på PLESS-studien, fann man dock

att 5-alfareduktashämmare, pga mindre BPH-progress, kunde ge likvärdig eller något lägre kostnad jämfört med alfablockerare [27]. I en prospektiv, ettårig kostnadsanalys i en RCT vid medelsvåra BPH-symtom fann man att den extra läkemedelskostnaden för alfablockerande läkemedel uppvägdes av högre kostnad för sjukvård i placebogruppen [28].

Ett fåtal rapporter rör kostnadseffektivitet vid val av läkemedel inom samma läkemedelsgrupp. För *alfablockerare* är visade skillnader främst beroende på prisdifferenser, som varierar mellan olika länder och olika tider. I en treårig modellanalys jämfördes kostnadseffektivitet för olika alfablockerare vid medelsvår BPH [29]. Sviktande kliniskt svar medförde byte i modellen, i första hand till finasterid, i andra hand till TURP. Man drog slutsatsen att tamsulosin, trots väsentligt högre läkemedelskostnad, var mer kostnadseffektivt än de andra alfablockerarna till en måttlig tilläggskostnad. En väsentlig faktor i modellen var kostnad för fraktur orsakat av fall. Analysen baserades på en retrospektiv studie där man funnit en frakturincidens på 1,1 procent hos män med normalt blodtryck som ordinerats ospecifika alfablockerare [30]. Sannolik orsak till fall antogs vara för lågt blodtryck. Mer specifika alfablockerare som tamsulosin har i studier visats ge mindre risk för ortostatiskt blodtrycksfall. Man antog därför i modellen att en motsvarande lägre frakturincidens borde föreligga. Analysen kan dock kritiseras för att det inte finns några direkta kontrollerade jämförande studier mellan de olika alfablockarna och att orsakssambandet mellan blodtrycksfall och frakturincidens inte heller var säkerställt.

Vad gäller 5-alfareduktashämmare fann vi, förutom Björklunds modellanalys, bara ett par studier som berörde kostnadsjämförelser mellan läkemedel inom gruppen. Båda studierna är retrospektiva analyser, som utgår från amerikanska databaser, där man analyserat vårdkostnader för BPH-relaterade händelser första året efter start av behandling [31,32]. Kostnaderna var något lägre för de patienter som fått dutasterid än för dem som behandlats med finasterid. Eftersom dessa läkemedel har något olika verkningsmekanism kan studierna tala för en viss skillnad i kostnadseffektivitet mellan olika 5-alfareduktashämmare. Vi bedömer dock att resultaten är för osäkra för att ligga till grund för val mellan läkemedel i gruppen. Väsentliga skillnader kan t ex ha funnits mellan patienter-

nas grad av besvär, som påverkat förskrivningsvalet, även om vissa försök till retrospektiv matchning av grupperna gjordes. Resultat från enbart ett års uppföljning kan också påverkas av att läkemedlen skiljer sig åt i hur snabb effekt på symtom kan förväntas, vilket får mindre betydelse för kostnadseffektiviteten i ett längre tidsperspektiv.

8.4.2 Jämförelse mellan olika kirurgiska metoder

De ur kirurgisk synpunkt *minst* invasiva metoderna syftar till att åstadkomma en koagulationsnekros, avdödande av vävnad, i prostata. Denna vävnad avstöts sedan under en – jämfört med TURP – förlängd postoperativ behandlingstid med kateter. Ur hälsoekonomisk synpunkt är vinsten jämfört med TURP att behandlingen för flertalet patienter kan ske som dagvårdsingrepp och oftast i lokalanestesi, vilket avsevärt minskar sjukvårdskostnaderna. Den negativa sidan är ett större behov av ombehandling pga otillräcklig effekt samt också längre kateterbehandlingstid. Flera metoder finns beskrivna, men vår litteraturgenomgång har endast omfattat metoder som bedömts ha intresse för svenska förhållanden, i första hand TUMT, men även TUNA och laserkoagulation.

Frågeställningar som vi sökt besvara är:

- Är vissa kirurgiska behandlingsmetoder mer kostnadseffektiva än andra?
- Skiljer sig kostnadseffektiviteten för olika alternativ vid olika svåra besvär?

TUMT (transuretral mikrovågsbehandling)

TUMT introducerades i början av 1990-talet. Ett stort antal centra i Sverige satsade då på metoden. Pga osäkra resultat minskade antalet TUMT-ingrepp dock snabbt, men metoden har fått förnyat intresse under senare år i form av behandling med högre effekt, HE-TUMT. För att kunna göra en säkrare hälsoekonomisk bedömning av eventuell vinst med att öka användning av TUMT, har endast studier som baseras på HE-TUMT medtagits i litteraturgenomgången. Vi fann sju hälsoekonomiska analyser som bedömdes ha acceptabel kvalitet. Tre var baserade på data från randomiserade, kontrollerade studier och fyra var modellanalyser.

Kobelt och medarbetare 2004 [22]

I två av de tre hälsoekonomiska analyserna, som baserats på kostnads- och effektdata från en randomiserad studie, drog man slutsatsen att TUMT sannolikt är mer kostnadseffektivt än TURP. En av dessa analyser utgår från svenska förhållanden [22]. Enbart kostnader bedömdes i en kostnadsminimeringsanalys, eftersom behandlingseffekten (IPSS-förändring och livskvalitet) inte skilde i väsentlig grad mellan TUMT (PLFT, ProstaLund Feedback Theory) och TURP i den ettåriga studien (146 patienter). Kostnadsberäkningarna baserades på retrospektiva registerdata eftersom kostnadsanalys inte primärt ingått. För att jämföra resultaten från studien med kostnad för TUMT även i rutinvård vid några större svenska centra, medtogs även data från en observationsstudie (88 patienter). Även denna del är en retrospektiv kostnadsanalys främst baserad på DRG-kostnad. Hos en mindre del av patienterna gjordes dock en mer detaljerad kostnadsuppföljning av vårdkonsumtion under ett år efter avslutad behandling. Ettårskostnaden, inklusive kostnader för komplikationer och uppföljning, beräknades för TUMT vara 16 000 kr och för TURP 29 200 kr i den randomiserade studien och 17 500 kr respektive 29 700 kr i observationsstudien. Uppföljningsdata upp till tre och fem år antyder fortsatt god behandlingseffekt av TUMT, som stöder antagandet om att TUMT kan vara kostnadseffektivt även på längre sikt. Denna bedömning är dock osäker pga bortfall i långtidsuppföljningen [33]. Resultat från två av de större centra, som ingick i observationsstudien visade på ett behov av ombehandling under de första tre åren för TUMT på 13 procent respektive 20 procent, att jämföra med 5,7 procent för TURP i ett stort svenskt material [22]. Viss osäkerhet finns i bedömning av kostnadsanalysen pga att alla kostnader är retrospektivt beräknade.

De La Rosette och medarbetare 2003 [34]

I den andra studien, kom man också fram till att HE-TUMT (Prostatron 2.5) är mer kostnadseffektivt än TURP [34]. Den är baserad på data från en holländsk RCT med 155 patienter. Förutom behandlingseffekten följdes även alla sjukvårdskostnader och samtliga öppenvårdskostnader under 36 månader. Kostnaderna för primär behandling var cirka 15 000 kr för TUMT och 28 000 kr för TURP. Efter tre år var kostnaderna i TURP-gruppen fortfarande 30 procent högre än i TUMT-gruppen.

Av dem som primärt behandlades med TUMT hade 20 procent under 36-månadersperioden genomgått någon form av ombehandling jämfört med 12 procent i TURP-gruppen. Skillnaden var inte statistisk signifikant, men medelkostnaden för ombehandling var tre gånger högre i TUMT-gruppen pga mer komplicerade åtgärder. Behandlingseffekten mätt i IPSS var i denna studie något bättre för TURP än för TUMT.

Nörby och medarbetare 2002 [35]

Den tredje kostnadsanalysen med data från en dansk RCT kunde inte visa på samma stora vinst med TUMT jämfört med TURP [35]. I denna RCT jämfördes TUMT (Prostatron 2.5) med TURP och interstitiell laserablation (ILC). Förutom registrering av alla större kostnader kompletterades studien i en mindre patientgrupp med en noggrann detaljgenomgång av bl a tidskostnaden för olika personalkategorier. Uppföljningstiden var kort, endast sex månader. De totala kostnaderna för TUMT var jämförbara med de för TURP. Jämfört med svenska förhållanden var dock kostnaderna för det primära TURP-ingreppet mycket låga i denna studie. En väsentlig orsak är att kostnader för vård dagar efter TURP är mycket lägre beräknade.

Ytterligare en svensk studie har visat att TUMT kan vara mer kostnadseffektivt än TURP under den tvåårsperiod som studien varade [36]. Eftersom den är baserad på lågenergi-TUMT (Prostatron 2.0) har dock inte någon närmare granskning av resultaten utförts vid denna litteraturgenomgång.

Blute och medarbetare 2000 [37]

I två av de fem modellanalyser som medtagits i vår genomgång kom man också fram till att TUMT är en kostnadseffektiv behandling. I en amerikansk modellstudie jämfördes tre olika initiala behandlingsstrategier ur ett femårsperspektiv: TUMT, TURP samt läkemedelsbehandling med alfablockerare [23,37,38]. Kostnaderna är hämtade från amerikanska databaser och för TUMT (Targis) från ett större centrum. Effekt- och komplikationsrisker baseras på data från HE-TUMT-studier och konsensus i en studiepanel. Man fann att kostnaderna för TUMT var något lägre än för TURP och att TUMT gav en bättre effekt, mätt som förbättrad livskvalitet, jämfört med TURP. I jämförelse med läke-

medelsbehandling gav TUMT högre livskvalitetsvinst, men till ökad kostnad. Kostnadseffektkvoten var cirka 270 000 kr per QALY.

Ragnarson och medarbetare 2006 [39]

Den andra av dessa två modellanalyser utgår från svenska förhållanden [39]. Här ingick dock bara en jämförelse mellan TUMT och alfablock-erande läkemedel (doxazosin). Effektdata i analysen baserades på flera RCT-studier, flertalet med HE-TUMT. Kostnaderna för TUMT hämtades från Kobelts analys ovan. Även denna modell var en kostnadsnytto-analys, där man fann att TUMT vid förväntad överlevnad på minst fem år bör vara kostnadsbesparande jämfört med läkemedelsbehandling.

Armstrong och medarbetare 2009 [3], DiSantostefano och medarbetare 2006 [19]

I två mer omfattande ekonomiska modellanalyser har man jämfört flera olika alternativa behandlingar vid medelsvår till svår BPH [3,19]. TUMT ingår här som ett alternativ. Kostnadseffektiviteten är bedömd ur ett 10-års- respektive 20-årsperspektiv [3,19]. I den engelska analysen jämfördes ett stort antal operativa behandlingsmetoder och olika strategier för att använda kombinationer av dessa för primär behandling respektive ombehandling (se nedan) [3]. Analysen grundas på en omfattande systematisk genomgång av resultat från publicerade RCT-studier [2]. Effektdata för TUMT kommer inte enbart från HE-TUMT, utan även några studier med LE-TUMT ingår (Prostatron 2.0). Ekonomiska data baseras på engelska sjukvårdskostnader. Slutsatsen i denna bedömning blev att behandlingsstrategier som involverar TUMT inte är kostnadseffektiva jämfört med TURP eller strategier med flera andra behandlingsalternativ.

Även i den amerikanska analysen fann man att ur ett 20-årsperspektiv är TUMT sannolikt mindre kostnadseffektivt än läkemedel som *första* behandlingsalternativ vid *måttliga* BPH-besvär, och än TURP vid *svåra* besvär [19]. Man bedömde dock att *initial* behandling med TUMT kan vara ett kostnadseffektivt val för vissa behandlingsgrupper, främst de allra äldsta med svåra besvär. Detta baseras bl a på en betydligt högre initial behandlingsskostnad för TURP i den äldsta ålderskohorten (85 år och däröver), jämfört med TURP hos yngre, och låg risk för ombehand-

ling pga kort förväntad livstid. Författarna av studien bedömer dock att slutsatser kring TUMT är betydligt mindre säkra än kring övriga metoder pga osäkra data. Flertalet data gällande effekt, komplikationer och ombehandlingsrisk vid TUMT hämtades från endast ett par RCT-studier med HE-TUMT.

Ytterligare en amerikansk modellanalys är av intresse, eftersom kostnaderna baserades på en noggrann genomgång av olika amerikanska databaser [40]. En jämförelse av kostnadseffektivitet i kliniskt bruk av flera olika behandlingsmetoder skulle därmed vara möjlig. I studien bedömde man separat tre olika TUMT-metoder: Prostatron 2.0, Prostatron 2.5 och Targis. Bedömning av kostnadseffektivitet gjordes i ett kort perspektiv, två år. Slutsatsen var att samtliga tre TUMT-program var mindre kostnadseffektiva än TURP och andra så kallade ablativa (vävnadsavlägsnande) metoder, där väsentligt mer prostatavävnad avlägsnas vid det primära ingreppet. Kostnaden för TUMT jämfört med TURP är dock högt beräknad beroende på skillnader i ersättningssystem mellan amerikanska förhållanden (Medicare) och svenska, vilket gör att resultaten inte är helt relevanta för våra förhållanden.

TUNA (transuretral nåblation)

TUNA har hittills endast i begränsad omfattning använts i Sverige. Termokoagulation sker här med radiofrekvensenergi via nålar som införs i prostata. Vi fann endast tre hälsoekonomiska analyser där bedömning av metodens kostnadseffektivitet jämfört med alternativa behandlingar ingick. I den ovan omnämnda amerikanska modellanalysen ingick TUNA som ett alternativ [40]. Jämfört med TUMT fann man att tvåårskostnaden för TUNA var något högre, främst beroende på att behovet av ombehandling antogs vara högre. I en annan amerikansk studie, utförd som en starkt förenklad kostnadsanalys, jämfördes TUNA med olika typer av läkemedelsbehandling i en modellanalys [41]. Man fann att ur ett 5-årsperspektiv var läkemedelsbehandling med alfablockerare billigare än TUNA. Om i stället finasterid valdes, så blev kostnaderna jämförbara med TUNA. Läkemedelskostnaderna var dock mycket höga jämfört med svenska förhållanden.

TUNA ingick också i den nyligen publicerade, omfattande engelska jämförelsen mellan olika kirurgiska behandlingar vid BPH [3]. Data för komplikationer och för behov av ombehandling hämtades från fyra randomiserade kontrollerade studier där man jämfört TUNA och TURP. Även om frekvensen av ombehandling var låg (6 procent) efter TUNA (att jämföra med 0,5 procent efter TURP), drog man slutsatsen att TUNA inte är kostnadseffektivt jämfört med metoder där den avlägsnade prostatavävnaden är mer omfattande, som vid TURP. Skillnaden i behov av ombehandling var dock stor mellan olika studier, och få långtidsresultat föreligger. Kostnaderna för TUNA belastades också av att en mycket stor del av de studerade patienterna vårdats inläggande.

ILC (interstitiell laserkoagulation)

Få hälsoekonomiska analyser har publicerats eftersom metoderna inte kommit till mer allmänt kliniskt bruk. ILC ingick i en grupp i den danska studien om kostnadseffektivitet som diskuterats i TUMT-avsnittet [35]. ILC var både mindre effektivt och dyrare än såväl TUMT- som TURP-behandling. Detta beror framför allt på att vård av dessa patienter skedde inläggande med flera vård dagar och i regional anestesi. Kostnaderna för ILC bör kunna sänkas väsentligt vid behandling i dagvård. ILC ingick också som alternativ i en av de amerikanska modellanalyserna, som diskuterats ovan [40]. Kostnaderna baserades här på användning i kliniskt bruk och effektdata för ILC på resultaten från en metaanalys. Behandling med ILC antogs ske som dagvårdsingrepp. Man fann att ur ett 2-års perspektiv kan ILC vara mer kostnadseffektivt än TUMT, men kostnaderna var högre och behandlingseffekten sämre för alla termokoagulativa metoder än för ablativa tekniker såsom TURP och laservaporisering.

Vi fann endast ett arbete där transuretral laserkoagulation (noncontact laser) ingått som ett alternativ i en hälsoekonomisk analys [42]. Bedömningen utgick från en engelsk RCT där metoden jämförts med TURP och "watchful waiting". Kostnaderna analyserades mycket noggrant i studien, men tyvärr var bortfallet stort vad gäller fullständiga kostnadsuppgifter. Man fann att TURP var mer kostnadseffektivt än laserkoagulation. Skillnaden berodde bl a på dyra laserprober och på långa katetertider med tillkommande vårdinsatser. Laserbehandlingen gavs i

inneliggande vård med endast obetydligt kortare vårdtid än för TURP. Uppföljningstiden i studien var kort, bara 7,5 månader.

Ablativa (vävnadsavlägsnande) tekniker

Under senare år har det skett en snabb utveckling mot tekniker som är mindre invasiva än TURP, men ändå direkt vid operationstillfället avlägsnar en betydande del av prostatavävnaden. Den önskvärda vinsten har varit att minska risken för blödning och behov av blodtransfusion, samt att minska komplikationsfrekvens och vårdtid. Målet för flertalet metoder är att behandlingen ska kunna ske som dagvårdsingrepp. I flera RCT har dessa nya metoder jämförts med TURP, men pga bl a korta uppföljningstider har ännu få hälsoekonomiska analyser publicerats.

VLAP (visuell laserablation av prostata)

Från de lasermetoder som ger en koagulationsnekros har tekniken allt mer utvecklats mot metoder som direkt avlägsnar prostatavävnad med vaporisering, ”förångning”, av vävnaden. I vår genomgång fann vi två RCT, där man även följt kostnader, dels en engelsk studie (152 patienter) [43] dels en amerikansk (141 patienter) [44]. I den engelska studien fann man att laserbehandling var dyrare än TURP framför allt beroende på högre kostnader för förbrukningsmaterial, postoperativ vårdkonsumtion och större antal ombehandlingar. Kostnadsskillnaden var något mindre i den amerikanska studien. Behovet av ombehandling skilde i denna studie inte mellan metoderna under den ettåriga uppföljningstiden. Eftersom tekniken var ny vårdades i studierna båda patientgrupperna inneliggande med obetydlig skillnad i vårddagar. I senare rapporter från bl a den engelska gruppen har man visat att laserbehandlingen kunnat ske som dagvårdsingrepp, vilket givetvis kraftigt påverkar kostnaderna jämfört med TURP.

I den amerikanska studien ingick även en grupp där patienterna lottats till *elektrovaporisering (TUVF)* [44]. Den kliniska effekten var jämförbar med den för TURP och laservaporisering, medan kostnaderna var något lägre bl a pga en något kortare vårdtid.

KTP, ”grön laser”, (fotoselektiv vapo­risering av prostata)

En fortsatt utveckling av laserteknik är *KTP ”grön laser”* som ger möjlighet till snabbare vapo­risering av vävnaden. Tekniken har i studier använts i dagvårdskirurgi och verkar framför allt ge färre blödningskomplikationer jämfört med TURP. Flera studier har redovisats, men vi fann bara enstaka kostnadsuppgifter med för svagt underlag för närmare bedömning. Höga kapitalkostnader för utrustningen och dyra förbrukningsmaterial gör det svårt att värdera om metoden på sikt kan konkurrera med TURP.

Holmiumlaser

Holmiumlaser har använts både för vapo­risering av vävnad, resektion (HoLRP), som vid TURP, och för transuretral enukleation (HoLEP), där den förstörade prostatavävnaden helt avlägsnas på motsvarande sätt som vid en öppen operation. HoLRP jämfördes med TURP i en randomiserad kontrollerad studie (120 patienter) från Nya Zeeland [45]. Sjukvårdskostnaderna och alla vårdkostnader upp till ett år följdes i studien. Operationskostnaderna var högre för HoLRP genom att proceduren tog något längre tid än TURP. Vårdtid, katetertid och kostnader under uppföljningstiden var däremot lägre i lasergruppen. Det kliniska resultatet var jämförbart i båda grupperna och antalet vård dagar för TURP lågt, två dagar, jämfört med en dag för HoLRP. Kapitalkostnaden för holmiumlaser kunde reduceras genom att den även användes för annan behandling, såsom njursten och blåstumörer. För att metoden skulle vara kostnadseffektiv i jämförelse med TURP bedömde man att det fordrades knappt 100 operationer per år för att täcka extra utgifter för laserfibrer och kapitalkostnaderna för utrustningen (där man räknade med en avskrivningstid på fem år).

Kostnader för HoLEP har redovisats i en italiensk randomiserad kontrollerad studie (63 patienter) där endast patienter med stor prostata ingick. Kontrollgruppen genomgick därför öppen operation. Endast sjukvårdskostnaderna för det primära ingreppet redovisades. Dessa var något lägre i den laserbehandlade gruppen främst pga kortare vårdtid, medan operationstiden var längre än i kontrollgruppen.

Stovsky och medarbetare 2006 [40]

I litteraturgenomgången inkluderades två hälsoekonomiska modellanalyser där man studerat dessa metoder. I den amerikanska studien av Stovsky och medarbetare, som ovan diskuterats, ingick även KTP-laser som ett behandlingsalternativ [40]. Effektdata för KTP hämtades från en metaanalys där olika typer av kliniska studier ingick. Alla kostnader för initial behandling och komplikationer hämtades från Medicare-data. Man fann att behandlingseffekten var bäst med KTP, som också, i ett tvåårigt perspektiv, var mer kostnadseffektivt än TURP, TUMT och övriga behandlingsalternativ. Detta berodde på lägre kostnad för initialbehandling, delvis beroende på lägre ersättningstaxa i Medicare, men också på lägre kostnader för uppföljning och ombehandling i amerikanska databaser samt färre komplikationer enligt resultat i studier. Kostnadsanalysen är svårvärderad för svenska förhållanden eftersom beräkningen av kapitalkostnader, kostnader för förbrukningsmaterial m m inte går att härleda. Det kliniska underlaget för bedömning av effekt och risk för komplikationer är också osäkert.

Lourenco och medarbetare 2008 [2]

National Institute for Health Research i England publicerade 2008 en omfattande rapport om kunskapsläget kring operativ behandling av BPH [2]. Denna systematiska genomgång omfattar 88 RCT, flertalet med färre än hundra patienter (12–234). Förutom i några studier med TUMT ingår bara RCT där standardbehandling med TURP har jämförts med *annan kirurgisk behandling*. I rapporten ingår också en hälsoekonomisk modellanalys, som även särredovisats [3]. Den ekonomiska analysen begränsas inte till initialt behandlingsval, utan inkluderar också strategier för en eller flera ombehandlingar vid otillräcklig effekt eller förnyade besvär. Analysen är utförd som en kostnadsnyttoanalys i en Markovmodell med ett 10-årsperspektiv och med en teoretisk kohort av 25 000 nytillkommande patienter varje år. Enbart sjukhuskostnader och kostnad för utrustning och förbrukningsmaterial ingick i analyserna.

Slutsatsen från studien blev att elektrovaporisering (TUVF) liksom behandling med holmiumlaser med HoLEP-teknik kan vara kostnadseffektiva som singelbehandling. TUVF, som primärt ingrepp, och behandling med HoLEP av patienter i behov av ombehandling, hade

störst sannolikhet att vara den totalt sett mest kostnadseffektiva strategin. Detta med hänsyn till en även för svenska förhållanden acceptabel kostnadsnivå per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (här högst 20 000 pund per QALY). Däremot antyder analysdata att KTP-laser inte är kostnadseffektivt jämfört med TURP. Detta kan ha påverkats något av att KTP inte särskildes från annan laservaporisering i analysen. Författarna till rapporten framhåller dock att de ekonomiska slutsatserna från modellen måste beaktas med försiktighet, eftersom data är osäkra för bedömning av flertalet nya metoder. Dagens standardbehandling med TURP, eventuellt upprepade vid ombehandling, hörde också till de mest effektiva behandlingarna i modellen. Man ansåg därför inte att NHS rekommendation, med TURP som förstahandsval, för närvarande bör ändras. TUVF och HoLEP bedömdes dock vara de mest lovande alternativen. Det bedömdes som angeläget att få till stånd bättre studier av dessa metoder, som på sikt kanske kan förändra strategin vid operativ behandling av BPH.

8.5 Diskussion

Svenska förhållanden

För att kunna tillämpa resultaten från de ovan diskuterade hälsoekonomiska analyserna i Sverige måste hänsyn tas till flera väsentliga skillnader. Det gäller kostnader för olika hälsoinsatser, läkemedelskostnader och skillnader i organisation av vård av män med BPH mellan Sverige och andra länder. Exempel på skillnader redovisas nedan.

Läkarbesök

Många patienter i Sverige med BPH kontrolleras i praktiken bara vid behov, dvs när patienten upplever försämring av sina besvär eller otillräcklig effekt av nyinsatt behandling. Andra patienter kontrolleras sannolikt enbart i samband med annan medicinsk kontroll vid sin vårdcentral, vilket påverkar kostnaden per besök. I hälsoekonomiska studier, som många utgår från ett amerikanskt perspektiv, räknar man med fortlöpande årliga rutinkontroller och provtagningar med bl a PSA. Vid "watchful waiting" sker ofta uppföljande besök 1–2 gånger årligen. Vid läkemedelsbehandling räknar man ofta med 2–4 besök första året,

inklusive eventuell titrering till rätt läkemedelsdos vid alfablockad, och därefter ofta två kontrollbesök årligen hos allmänläkare eller specialist. Efter TURP har man även internationellt ofta något mer utglesade kontrollbesök med åren eller besök vid behov, som torde vara vanligast i Sverige. Färre rutinemässiga kontrollbesök kan sänka den totala behandlingskostnaden, i den mån detta inte ökar t ex kostnaderna för komplikationer. Det har dock en begränsad påverkan på slutsatserna i studierna kring den relativa kostnadseffektiviteten av olika läkemedel. I jämförelse med TURP skulle ett färre antal kontrollbesök vid "watchful waiting" eller läkemedelsbehandling leda till lägre kostnader för icke operativa metoder än i ovan refererade modellstudier. En förutsättning vid läkemedelsbehandling är dock att uppföljningsgraden är så pass god att patienter inte står kvar på överksam behandling.

Läkemedelskostnader

Även om man ofta i känslighetsanalys i hälsoekonomiska studier tagit hänsyn till viss variation i läkemedelspriser, så är priserna för generika i Sverige både för alfablockerare och 5-alfareduktashämmare, väsentligt under vad man räknat med i ovan bedömda studier. Lägsta generikapris för alfablockerare i Sverige är i dag nästan bara en fjärdedel av den lägsta dygnskostnaden i modellstudierna ovan. Praxis i Sverige, med användning även av dyrare läkemedel, gör dock att den faktiska kostnadsskillnaden inte är fullt så stor. För läkemedel i 5-alfareduktasgruppen är prisskillnaden ännu större, genom att även finasterid nu finns som generika på den svenska marknaden.

Inneliggande vård, operationskostnad

Kostnaderna för operativa åtgärder skiljer sig väsentligt mellan olika länder, främst pga stora skillnader i antalet vårddygn efter operation. Generellt sett har kostnaden på senare år sjunkit genom kraftigt förkortade vårdtider i de flesta länder. Även andra viktiga faktorer i analyserna, som behov av ombehandling, har mer än halverats sedan början av 1990-talet [20,46,47]. Förbättrade resultat återspeglas i förändring i DRG-kostnader som flertalet kostnadsanalyser till väsentlig del baseras på [48]. Svenska kostnader för okomplicerad TURP, inklusive vårddagar på sjukhus, är dock relativt jämförbara med de som använts för beräkningarna i flera av de amerikanska studierna [16,22,23]. Störst skill-

nad jämfört med svenska förhållanden är de något högre kostnader för TURP som använts i DiSantostefanos analys [19]. Även om kostnader för olika behandlingsmetoder inte direkt kan översättas till svenska förhållanden utan hänsynstagande till det allmänna kostnadsläget i övrigt, så är det således främst de relativt sett låga kostnaderna för läkemedel vid BPH i Sverige, som man bör ta hänsyn till vid bedömning av resultaten av modellstudierna ovan. Kostnader för vård och operativ behandling skiljer mindre.

Allmänna synpunkter

Läkemedel

De hälsoekonomiska modellanalyserna talar således för att behandling med läkemedel kan vara kostnadseffektivt, som *initial* behandling vid *medelsvåra* BPH-symtom. Denna slutsats förstärks ytterligare av de relativt låga generikapriserna i Sverige. Detta står dock delvis i kontrast till den modesta effekten på BPH-symtom av såväl alfablockerare som 5-alfareduktashämmare, som visas i denna rapport. Medeleffekten för hela gruppen läkemedelsbehandlade, mätt t ex som förändring i IPSS, ligger, om hänsyn även tas till placeboeffekten, under den nivå som flertal patienter upplever, som en reell, märkbar, symtomförbättring [49]. Detta betyder dock inte att läkemedelsbehandling inte kan vara kostnadseffektiv för många patienter, eftersom spridningen i resultaten är så stora, att en väsentlig del av patientpopulationen ändå kan förväntas ha positiv behandlingseffekt [50]. Ur kostnadssynpunkt är det dock viktigt att behandlingen följs upp, så att den stora grupp, som inte får effekt av läkemedel, inte i onödan kommer att stå kvar på verkningslös behandling.

Ur kostnadseffektperspektiv tillkommer för 5-alfareduktashämmare frågan om en behandling, förutom en ganska begränsad effekt på symtomen, ändå i väsentlig grad förebygger framtida risker förorsakade av sjukdomsprogress. Den absoluta riskreduktionen för t ex akut urinretention jämfört med placebo-grupp har dock varit relativt liten i långtidsstudier som presenterats [17]. Vår bedömning är därför att detta inte, ur kostnadssynpunkt, kan uppväga kostnaden för att ge 5-alfareduktashämmare till större patientpopulationer enbart för att förebygga sjukdomsprogress. Med stöd av mer individualiserad riskbedömning förefaller

det dock sannolikt att behandling med 5-alfareduktashämmare, för att minska risk för progress och komplikationer, skulle kunna vara kostnadseffektivt i begränsade patientgrupper. Försök att med nomogram välja riskpatienter har nyligen presenterats [51].

Studier jämfört med klinisk praxis

Trots ofta välgjorda hälsoekonomiska studier kan det diskuteras i vilken mån de kan överföras till klinisk praxis. Så är t ex effekten av "watchful waiting" oftast baserad på resultat i placebogrupper i välkontrollerade kliniska studier med delvis selekterat patientmaterial. Uppföljning av obehandlade patienter, som inte deltagit i studier, kan t ex tyda på att komplikationer, som urinretention, är vanligare än den låga incidens som visats i studier [52]. Samtidigt visar denna typ av studier att majoriteten av obehandlade patienter har symtom som förblir stabila under många år, medan en fjärdedel försämras och upp till en fjärdedel upplever viss spontan förbättring i uppföljning upp till 4 år [47]. Effekten av "watchful waiting" som behandlingsmetod får alltså bedömas som osäkert evidensbaserad, vilket bör uppmärksammas vid jämförelser med läkemedelsbehandling.

Även vid läkemedelsbehandling kan det diskuteras i vilken grad resultaten som modellanalyserna bygger på återspeglar klinisk verksamhet. Data är ofta extrapolerade från noggrant kontrollerade studier som kan ha brister i den externa validiteten. Risken för behandlingssvikt pga otillräcklig effekt har varit förhållandevis låg i sammanställningar av olika RCT. Detta i kontrast till vår praxisundersökning i Sverige, där nästan hälften av patienterna med alfablockerare och en tredjedel av de med 5-alfareduktashämmare slutat med läkemedlet inom 1–2 år. En del av dessa patienter kan dock ha avbrutit behandlingen pga förbättring. Vid uppföljning av patienter som initialt ordinerats alfablockerare, fann de la Rosette att av dem med moderata besvär bytte 33 procent och av dem med svåra besvär bytte 70 procent till annan behandling inom en 5-årsperiod, vilket tolkades som behandlingssvikt [53]. Selektionen av patienter m m kan diskuteras, men skillnader mellan patienter i studier och klinisk praxis bör man ha i åtanke när resultat från hälsoekonomiska analyser ska tillämpas på kliniska förhållanden.

Läkemedel jämfört med operation

Även jämförelser mellan läkemedelsbehandling och operativa metoder måste bedömas med viss försiktighet. Slutsatsen i flertalet studier är att vid medelsvåra BPH-symtom är läkemedelsbehandling mest kostnadseffektivt, som initialt behandlingsval. Detta stöds också av resultat i kostnadsnyttoanalyser [15,19], där även livskvalitet ingår, liksom i patienters egen preferens av behandling, både bland så kallade riskbenägna och icke riskbenägna patientgrupper [23]. I Sverige, liksom i flera andra länder, har TURP minskat kraftigt som behandlingsmetod [54]. Man kan därmed fråga sig om operationsfrekvensen nu är så låg att det sker en underbehandling av patientgruppen. I flertal hälsoekonomiska bedömningar har man endast till mindre del vägt in grad av symtomförbättring, som givetvis skiljer mellan läkemedelsbehandling och operation. I en engelsk modellstudie, där även grad av symtomförbättring ingick som en väsentlig del i bedömningen, kom man fram till att ur ett femårsperspektiv vore det ungefär lika kostnadseffektivt att behandla med TURP som med läkemedel [14]. Allvarlig morbiditet och i någon mån mortalitetsrisk belastar dock operativa metoder både ur kostnads- och livskvalitetssynpunkt. Detta gör att många patienter sannolikt föredrar en behandling som inte ger full symtomfrihet, jämfört med operativ åtgärd som initialt terapiförsök. Med tanke på läkemedlens begränsade effekt, är det dock väsentligt att patienterna följs upp, så att de vid bristande effekt inte undandras möjlighet att välja en mer effektiv behandling. Huruvida det finns andra enskilda patientgrupper än de med komplikationer till BPH, som urinretention och blödningar, och de med svåra BPH-symtom, som ur hälsoekonomisk synpunkt redan initialt bör opereras, kan inte säkert avgöras ur den hälsoekonomiska litteraturen.

TURP eller TUMT

Flera hälsoekonomiska studier, såväl modellanalyser som faktiskt uppmätta kostnader och behandlingseffekter i randomiserade studier, talar för att TUMT kan vara ett kostnadseffektivt alternativ till TURP. Det mest kritiska för TUMT-kostnaderna är ombehandlingsbehov, kostnad för utrustning och förbrukningsmaterial samt antal behandlingar som utrustningen utnyttjas för. I flertalet studier har man räknat med en investeringskostnad och livslängd på tio år för TUMT-utrustning. Upp-

gift saknas dock i vissa studier. Kostnaderna för förbrukningsmaterial skiljer också mellan olika TUMT-fabrikat. På sikt kan man sannolikt vänta att kostnader för såväl utrustning, som för förbrukningsmaterial, kan sjunka om HE-TUMT får ytterligare spridning. I alla studier tycks man ha räknat med att TUMT sker som dagvårdsingrepp.

För TURP är vårdtidens längd på sjukhus mest kritisk för kostnaderna. Den skiljer väsentligt i de beräkningar som legat till grund för att bedöma de totala kostnaderna för TURP i de olika analyserna. I de holländska och svenska analyserna [22,34] var medelvårdtiden på sjukhus efter TURP fem dagar, att jämföra med tre dagar för TURP med okomplicerat förlopp i t ex den engelska modellanalysen [3]. Denna skillnad i sjukvårdsutnyttjande kan delvis förklara de olika bedömningarna av TUMT:s möjlighet att vara kostnadseffektivt jämfört med TURP. De svenska och holländska studierna talar dock för att TUMT skulle kunna vara mer kostnadseffektivt än TURP även vid ytterligare någon minskning av vårdårsbehov [22,34]. Resultaten är dock mycket motsäggande i studierna, vilket till väsentlig del beror på vilka kostnader för det primära ingreppet som analysen baserats på. Stora skillnader föreligger mellan de olika studierna. I den amerikanska studien av Stovsky [40] har TUMT högre basal kostnad än TURP (baserat på Medicare), att jämföra med den svenska studien, baserad på DRG [22], där TUMT-kostnaden för det primära ingreppet inte är mer än drygt hälften av kostnad för TURP. Detta gör att det är mycket svårt att dra någon säker slutsats när de olika kostnadsanalyserna jämförs. Inte minst gäller dessa de analyser där kostnaderna extrapoleras på många års sikt.

Två av tre analyser talade för att TUMT också skulle kunna vara ett kostnadseffektivt alternativ till läkemedelsbehandling för många patienter. De kraftigt sjunkande läkemedelskostnaderna i Sverige påverkar denna kostnadsjämförelse. Kostnaderna för läkemedel i Ragnarsons svenska modellanalys från 2006 var nästan fem till åtta gånger högre än om analysen hade baserats på nuvarande generikapriser i Sverige [39]. I den svenska analysen räknade man också med i genomsnitt 1,62 kontrollbesök per år för patienter som behandlades med läkemedel [55]. Även om uppgiften är hämtad från officiell statistik är det sannolikt att många kontroller görs i samband med samtidig kontroll för andra sjuk-

domar, liksom att regelbundna kontroller glesas ut med åren och allt fler sker endast vid behov. Detta bidrar givetvis också till att kostnaderna för läkemedelsbehandling kan övervärderas.

Den kritiska frågan för värdering av HE-TUMT är om den goda behandlingseffekten de första åren efter behandling står sig även på längre sikt. I vilken grad behov av ombehandling ökar på längre sikt är ännu inte tillräckligt väl belagt i studier. Det gör att HE-TUMT för närvarande endast kan bedömas som ett lovande alternativ till i första hand TURP. Större patientmaterial behövs också för att säkert kunna värdera riskerna för ovanliga, men potentiellt allvarliga bieffekter av termokoagulation.

Övriga kirurgiska metoder

För TUNA och lasertekniker, som ger termokoagulation, bedömer vi att underlaget är för otillräckligt för en säker värdering av metoderna. De har inte i någon större utsträckning använts i Sverige. Inom laserområdet kommer sannolikt tekniker, som mer fullständigt avlägsnar prostatavävnad, att vara av större intresse i framtiden.

Det vetenskapliga underlaget är ännu för dåligt för säker bedömning av nya ablativa teknikers kostnadseffektivitet. Som framgår av denna rapport verkar den kliniska effekten, mätt som t ex förändring i IPSS, skilja lite mellan TURP och dessa metoder. Även skillnaderna i komplikationer, behov av ombehandling etc, förefaller små. I jämförelse med TURP är investerings- och driftskostnaderna ofta höga, vilket dock kan uppvägas av minskade kostnader genom behandling i dagvård. Resultaten i den engelska litteraturgenomgången skiljer sig relativt lite från resultaten i denna rapport [3]. Intressant är dock deras slutsats att TUVF kan vara en metod som har fördelar framför TURP. Skillnaderna i kostnad berodde främst på något kortare vårdtid, sannolikt genom mindre blödning, där direkt jämförelse med TURP gjorts. Dessa studier kommer dock från många olika länder med skilda vårdtraditioner och det fanns tecken på hög statistisk heterogenitet i materialet. Vad gäller HoLEP verkar kostnaderna för längre operationstid kunna uppvägas av något kortare vårdtider, men det kliniska underlaget är begränsat. Laservaporisering, bl a KTP, utföll som mindre kostnadseffektivt än TURP i den

engelska analysen, bl a för att den belastades av något högre inkontinensrisk i deras metaanalys. Analysen byggde dock på resultat från många skilda lasertekniker. Det vetenskapliga underlaget är således även här för svagt för att möjliggöra säkra slutsatser kring dessa metoders kostnadseffektivitet i klinisk praxis jämfört med TURP.

Kostnadseffektiviteten av TURP jämfört med dessa nya tekniker är främst belastad av högre kostnader för sjukhusvård. Antalet vård dagar har successivt minskat för TURP i Sverige, men skillnader mellan olika landsting föreligger. Internationella jämförelser talar för att behovet av sjukhusvård efter TURP sannolikt kan sänkas ytterligare.

8.6 Sammanfattning av resultaten

Läkemedel

Vid medelsvåra BPH-symtom talar hälsoekonomiska studier för att det är mer kostnadseffektivt att starta med läkemedelsbehandling, trots den relativt måttliga effekten, än att avvakta med behandling. Den förbättring av livskvalitet som uppnås med denna strategi sker till en merkostnad, som för flertalet åldersgrupper (den ålder vid vilken symtomen är så stora att behandling påbörjas) ligger inom ramen för vad som anses acceptabelt för att en behandling ska rekommenderas. Denna merkostnad har väsentligt reducerats genom den kraftiga prissänkning på aktuella läkemedel som skett i Sverige genom generikareformen. Den mycket måttliga kliniska effekten, som många patienter uppnår vid läkemedelsbehandling, gör dock att en noggrann uppföljning av behandlingseffekt och utsättande av verkningslös behandling är viktig för god kostnadseffektivitet.

Vid val av initial behandling med läkemedel talar flertalet studier för att alfablockerare är mer kostnadseffektiva än 5-alfareduktashämmare. Slutsatsen är till en del beroende på skillnad i symtomeffekt, men mycket beror också på olikheter i läkemedelskostnad. I dag är dock prisskillnaden i Sverige obetydlig mellan generika i de två olika läkemedelsgrupperna, varför skillnaden i kostnadseffektivitet sannolikt är lägre. Vissa frågetecken finns kring antaganden om alfablockerarnas kostnadseffek-

tivitet på lång sikt, eftersom de inte förebygger progress. Hos en mindre grupp patienter kan det leda till kostnadskrävande åtgärder, som operation eller kateterbehandling.

Motsägande vetenskapligt underlag föreligger för bedömning av kombinationsbehandling, där båda läkemedlen ges samtidigt. De divergerande resultaten beror på valda kliniska effektparametrar i de hälsoekonomiska modellerna.

Få hälsoekonomiska långtidsanalyser har jämfört kostnadseffektiviteten mellan olika alfablockerande läkemedel. Enstaka studier har påvisat vissa skillnader. Slutsatsen av denna genomgång av RCT med olika alfablockerare är dock att de inte skiljer sig väsentligt ur effekt- eller biverkningssynpunkt. Kostnadseffektiviteten kommer därför främst att bero på skillnader i prissättning inom gruppen. Otillräckligt vetenskapligt underlag föreligger dock för en säker bedömning av kostnadseffektiviteten på lång sikt.

Otillräckligt vetenskapligt underlag föreligger även för bedömning av om det finns en väsentlig skillnad i kostnadseffektivitet mellan olika läkemedel inom 5-alfareduktasgruppen. Pga det låga priset på generika bedömer vi dock att finasterid för närvarande är mest kostnadseffektivt att använda inom denna grupp.

TURP

Vissa äldre hälsoekonomiska analyser talar för att TURP kan vara kostnadseffektivt vid medelsvåra BPH-symtom hos yngre med lång förväntad livstid. Med hänsyn till att läkemedelskostnaderna i Sverige reducerats i högre grad än kostnaderna för TURP, bedömer vi dock att resultaten från senare modellstudier är mer tillämpbara på svenska förhållanden. Slutsatsen är därför att TURP i dag sannolikt inte är kostnadseffektivt, som initial behandling vid medelsvåra BPH-symtom oavsett förväntad livstid. Det vetenskapliga underlaget är dock osäkert med hänsyn till TURP:s betydligt bättre effekt på BPH-symtom och den minskning som skett av hälsoekonomiskt tunga faktorer som peri- och postoperativa komplikationer och vårdtagsbehov.

Operation med TURP har visats vara mer kostnadseffektivt vid *svåra besvär* än läkemedel, men vid högre läkemedelskostnader än de som gäller i Sverige idag. Vid svåra BPH-symtom är den förbättring av livskvalitet som uppnås med TURP avsevärt större än med läkemedel och TURP framstår därför som det kliniskt mest relevanta alternativet för patienter med svåra besvär.

TUMT

TUMT är ett intressant alternativ både till läkemedelsbehandling och operation. Det är dock ännu oklart i vilken grad behovet av ett nytt ingrepp ökar på längre sikt. Dessutom bör risken för ovanliga men allvarliga biverkningar ytterligare utredas. Med tanke på den fortlöpande minskningen av slutenvårdsresurser i Sverige är det angeläget att åstadkomma en gemensam uppföljning av alla patienter som behandlas med HE-TUMT.

Övriga kirurgiska metoder

Flera nya alternativa tekniker till TURP, t ex HoLEP och KTP, är under utvärdering, men det vetenskapliga underlaget är ur hälsoekonomisk synpunkt ännu för svagt för att säkra slutsatser om kostnadseffektivitet ska vara möjliga. Vår slutsats är att införande av dessa tekniker i landet för närvarande endast bör ske under välkontrollerade förhållanden där adekvat jämförelse med TURP sker. Ytterligare erfarenhet behövs innan de införs i klinisk praxis.

Även om TURP i dag är en operationsmetod som varit i bruk under relativt lång tid förefaller kostnadseffektiviteten successivt ha ökat genom kortare vårdtider och minskad risk för operativa komplikationer. Detta är viktigt att notera vid ställningstagande till införande av alternativa behandlingsmetoder.

Flertalet hälsoekonomiska analyser bygger på att all behandling följs upp och att patienter vid otillräcklig behandlingseffekt inte, som i många fall sannolikt sker i dag, står kvar på t ex läkemedelsbehandling med bristande effekt. Behandlingsavbrott och bristande följsamhet till behandling förefaller betydligt vanligare i klinisk praxis än i välkontrollerade studier.

Studier som tillkommit efter mars 2009

Vid en uppdaterande sökning av ekonomiska studier i PubMed och HEED i januari 2011, hittades två nya studier som bedömdes ha betydelse som komplettering av resultat i rapporten [56,57]. Båda studierna gällde jämförelse mellan KTP-laser (grön laser) och TURP.

En australisk grupp publicerade 2009 ettårsresultaten av en randomiserad studie med 120 patienter [56]. Det kliniska resultatet, mätt som förbättring av flöde och IPSS, var likvärdigt för båda metoderna. Sjukvårdskostnaderna under vårdtiden hade följts hos ett mindre, randomiserat urval av patienterna. Vårdkostnaderna för KTP-laser var 22 procent lägre än för TURP, främst beroende på kortare vårdtid (KTP-laser 1,09 (1–2) vård dagar, TURP 3,6 (3–9) vård dagar). Kostnaderna inkluderar beräkning av kapitalkostnader för utrustning i båda grupperna och kostnad för laserfiber. Frånsett ett fall av TUR-syndrom i TURP-gruppen noterades inga allvarliga biverkningar i någondera gruppen.

I en amerikansk studie med 470 patienter i klinisk praxis jämfördes sjukvårdskostnaderna för KTP-laser och TURP vid två sjukhus [57]. Studien var inte randomiserad, varför viss selektionsbias kan föreligga. Av KTP-patienterna kunde 95 procent skrivas ut inom mindre än ett dygn efter behandling, jämfört med 78 procent i TURP-gruppen. Även för TURP-gruppen var således vårdtiden påfallande kort. Trots det var kostnaderna för KTP-laser i denna retrospektiva sjukhusstudie lägre än för TURP, främst beroende på kortare vårdtid, men även pga färre komplikationer.

Båda studierna talar för att KTP-laser kan vara en kostnadseffektiv metod jämfört med TURP, främst beroende på kortare vårdtider och färre tidiga komplikationer. En fördel med KTP-laser förefaller också vara en jämförelsevis kort inlärningsstid för operatören [56]. För en säkrare bedömning av kostnadseffektiviteten fordras dock ytterligare randomiserade studier, som även inkluderar sena kostnader förorsakade av t ex behov av omoperation och eventuella komplikationer senare i förloppet [57].

Tabell 8.6.1 Sammanställning av hälsoekonomiska studier för BPH publicerade 1995–2009.

Författare, år, referens, land	Studie- typ Metod	Antal Inkluderade patienter	Källor för data	Behandling + jämförande behandling
DiSantostefano et al, 2006:1 [19] USA	Markovmodell CEA CUA	1 000/ålders- kohort från 45 år medelsvår–svår BPH	AHCPR RCT MTOPS Medicare	ww Läkemedel: (alfablock- erare, 5-ARI, kombina- tion) TUMT TURP
DiSantostefano et al, 2006:2 [19] USA	Kostnads- konsekvens analys			
van Excel et al, 2006 TRIUMF-studien [54] Holland	CA	10 971 varav 5 057 analyserade 6 EU länder IPSS >7 flertalet	Prospektiv observations- studie	ww Läkemedel, operation (val av behandling och kostnad i olika länder)
Cockrum et al, 1997 [26] USA	Markovmodell CEA	BPH besvär prövat ww	AHCPR RCT Panel DRG-kostnad	Läkemedel: Alfa- blockerare (prazosin, doxazosin, terazosin) 5-ARI TURP
McDonald et al, 2004 [16] Kanada	SemiMarkov- modell CEA CUA	Måttlig–svår BPH PSA >1,3 PSA >3,2	AHCPR MTOPS PLESS	ww Läkemedel: Alfablockerare 5-ARI Kombinations- behandling

Uppföljningstid	Diskontering procent	Sensitivitetsanalys	Resultat	Kommentar Kvalitetsbedömning
20 år	3%	Ja, robust för förändringar	Alfablockerare mest kostnadseffektivt vid måttliga symtom. Kostn/QALY jämfört med ww 16 000 USD. TURP vid svåra symtom (5 800 USD/QALY jämfört med ww). TUMT lovande för äldsta kohorten	Antagande i modellen att hälften som inte förbättras ändå står kvar på läkemedel eller ww. TUMT svårvärderat pga osäkra långtidsresultat Hög kvalitet
			Alfablockerare lägst kostnad, crossover jämför TURP >20 år. Men högre riskprogress jämför andra behandlingar	Bästa behandling beror på vilka värden individ och samhälle sätter på olika konsekvenser t ex undvika operation, få dagar med KAD etc. Hög kvalitet
Minst 1 år			ww 30% (20–69), alfablockerare 57% (30–77), 5-ARI 11% (4–23), fytoterapi 10% (0–17), kirurgi 4,9% (1,7–6,4). Medelbehandlingskostnad 858 (UK 292–Polen 1 337)	Stort bortfall. Få läkemedelsbyten. Komplikationer 7,2% varav AUR 2,6%. Medelhög kvalitet
3 år	5%	Ja robust	Alfablockerare mest kostnadseffektivt, före 5-ARI före TURP	US militärsjukhus med lägre läkemedelskostnad än i andra studier. Hög kvalitet
15 år	5%	Ja, grad av symtomförändring måttligt känslig i CUA	Läkemedel mer kostnadseffektiva än ww, alfablockerare då bäst. Kombinationsbehandling ger bäst livskvalitet till måttligt ökad kostnad (<40 000 USD/QALY) jämfört med doxazosin	Kliniska endpoints i modellen delvis annorlunda (AUR, kirurgiskt behov) än i symtomstudier. Medelhög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.6.1 fortsättning

Författare, år, referens, land	Studie-typ Metod	Antal Inkluderade patienter	Källor för data	Behandling + jämförande behandling
Lowe et al, 1995 [25] USA	Markovmodell CEA	Måttlig–svår BPH 55–75 år	AHCPR RCT Panel Urologenkät Ekonomidatabas	Alfablockerare 5-ARI TURP
Baladi et al, 1996 [15] Kanada	Markovmodell CEA CUA	10 000 >60år	AHCPR RCT Nationella data-baser	ww Läkemedel (5-ARI) TURP
Ohsfeldt et al, 2004 [29] USA	Markovmodell CEA	Medelsvåra–svåra BPH-symtom	AHCPR RCT	Olika alfablockerare: Tamsulosin, Doxazosin, Terazosin
Hillman et al, 1996 [28] USA	CA	Medelsvåra–svåra BPH-symtom	Multicenter RCT	Alfablockerare (Terazosin) placebo
Manyak et al, 2002 [23] USA	Markovmodell CUA Konsekvens-analys	10 000 patienter >64 år Risk-/icke risk-benägna patienter	RCT TUMT-studie Panel Patientintervju Medicare	Läkemedel (alfablock- erare) TUMT (Targis) TURP
Armstrong et al, 2009 [3] England	Modellstudie CEA CUA	25 000/år	Systematisk analys av RCT panel NHS-kostnader	TUMT, TURP och nya kirurgiska metoder kombinationer av behandling

	Uppfölj- ningstid	Diskon- tering procent	Sensitivi- tetsanalys	Resultat	Kommentar Kvalitetsbedömning
	2 år	5%	Ja	Alfablockerare mest kostnadseffektivt som initial behandling. Kostnader crossover jämfört TURP 5 (10) år, för alfablockerare 7 (15) år beroende på om Medicare eller privat försäkring	"Crossover" kostnader ej jämförbara med nuvarande kostnader för läkemedel respektive TURP i Sverige. Hög kvalitet
	15 år	5%	Ja, speciellt känslig för effekt av ww	Vid medelsvåra symtom, 5-ARI mer kostnadseffektivitet än TURP upp till 15 år och bättre än ww till måttligt ökad kostnad. Vid svåra besvär är TURP bäst	Rapport till CCOHTA. Hög kvalitet
	3 år	3%	Ja	Tamsulosin något mer effektivt till måttligt ökad kostnad	Skillnad i BT-fall med sekundär fraktur kritisk för resultatet. Medelhög kvalitet
	1 år		Ja, olika kostnads- antaganden	Alfablockerare lägre kostnader än för placebo. Främst skillnad inläggande vård på urolog- och hjärtavdelning. Ingen skillnad i kostnad för akutvård	Stort bortfall i studien. Intention-to-treat-analys. Medelhög kvalitet
	5 år	3%	Ja	Icke riskbenägna patienter föredrog läkemedel och riskbenägna föredrog TUMT. TUMT mest kostnadseffektivt till måttligt ökad kostnad jämfört med läkemedel. 38 000 USD/QALY. TUMT dominant jämfört med TURP	TUMT-resultat från bara 1 studie med få patienter följda upp till som högst 3 år. Medelhög kvalitet
	10 år	3,5%	Ja	Behandlingsstrategier inklusive TUVF och HoLEP kan vara mer kostnadseffektiva än TURP. TUMT sannolikt mindre kostnadseffektivt	Osäkerhet pga brist på långtidsdata för flera metoder. TUMT baserat inte enbart på Högeffekt-TUMT. Hög kvalitet

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 8.6.1 fortsättning

Författare, år, referens, land	Studie- typ Metod	Antal Inkluderade patienter	Källor för data	Behandling + jämförande behandling
Stovsky et al, 2006 [40] USA	Markovmodell CEA	10 000 patienter i varje grupp	AUA2003 RCT Medicare m fl databaser	TUMT, KTP, TUNA, ILC, TURP
Noble et al, 2002 [42] England	CEA CUA	340	RCT	ww Non contact laser TURP
Keoghane et al, 2000 [43] England	CEA	152	RCT	VLAP TURP
van Melick et al, 2004 [44] Holland	CA	141	RCT	VLAP TURP TUVF
Fraundorfer et al, 2001 [45] Nya Zeeland	CEA	120	RCT	HoLRP TURP
Walden et al, 1998 [36] Sverige	CEA	70	RCT	TUMT (Prostatron 2.0) TURP

AHCPR = agency for health care policy and research; CA = kostnadsanalys; CEA = kostnadseffektanalys; CUA = kostnadsnyttoanalys; QALY = kvalitetsjusterande levnadsår

	Uppföljningstid	Diskontering procent	Sensitivitetsanalys	Resultat	Kommentar Kvalitetsbedömning
	2 år		Ja	KTP kan vara kostnadseffektivt jämfört med TURP. TUMT, TUNA och ILC högre kostnad, sämre effekt	Höga kostnader för TUMT jämfört med TURP i Medicare-ersättning. Medelhög kvalitet
	7,5 månader		Ja	TURP mer kostnadseffektivt än laser men kostnad/QALY lägre för laser, ww lägst kostnad	Bortfall. Laser ineliggande 3 vård dagar jämfört med TURP 3,7 vård dagar. Kort tid för studie av ww. Medelhög kvalitet
	3 år		Ja, vårdtid	TURP lägre kostnader speciellt för post op öppenvård än VLAP och något bättre symtomeffekt. Reoperation 3 år TURP 7%, VL AP 18%	Bortfall. VLAP ineliggande, bara något kortare tid än TURP. Medelhög kvalitet
	1 år		Ja, vårdtid och utrustningskostnad	TUVP något lägre kostnad än TURP och laser. Klinisk effekt lika mellan de 3 metoderna	VLAP ineliggande. Endast sjukhuskostnad. Medelhög kvalitet
	1 år			HoLRP 25% lägre kostnad än TURP. Lika eller något bättre effekt	Post op vård HoLRP 26 tim, TURP 48 timmar. Fler post-op-problem i TURP-gruppen. Medelhög kvalitet
	2 år		Ja	Totalkostnad 2 år TUMT 14 800 kr, TURP 24 234 kr	Lågeffekt-TUMT, ej inkluderad

Referenser

1. Zillich AJ, Blumenschein K, Johannesson M, Freeman P. Assessment of the relationship between measures of disease severity, quality of life, and willingness to pay in asthma. *Pharmacoeconomics* 2002;20:257-65.
2. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R, et al. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008;12:iii, ix-x, 1-146, 169-515.
3. Armstrong N, Vale L, Deverill M, Nabi G, McClinton S, N'Dow J, et al. Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study. *BMJ* 2009;338:b1288.
4. Chirikos TN, Sanford E. Cost consequences of surveillance, medical management or surgery for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1996;155:1311-6.
5. Raymond JL, Smith CS. Trends in alpha-blocker treatment of patients with benign prostatic hyperplasia and hypertension: dosing regimens and cost comparisons. *Clin Ther* 1997;19:821-9.
6. Oster G, Edelsberg, John, Pozniak, Alyssa, Thompson, David. Resource utilisation and costs of treatment with doxazosin versus tamsulosin in men with benign prostatic hyperplasia. *Journal of Drug Assessment* 2000;3:235-286.
- 7a. Saigal CS, Movassaghi M, Pace J, Joyce G. Economic evaluation of treatment strategies for benign prostatic hyperplasia--is medical therapy more costly in the long run? *J Urol* 2007;177:1463-7; discussion 1467.
- 7b. Baltussen RM, Wielink G, Soevelaar HJ, Van der Wilt GJ, Severens JL, Ament AJ. The economic impact of introducing transurethral microwave thermotherapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a scenario analysis. *World J Urol* 1998;16:142-7.
8. Kabalin JN, Butler ED. Costs of minimally invasive laser surgery compared with transurethral electrocautery resection of the prostate. *West J Med* 1995;162:426-9.
9. Smith AO, Wagner EH, Larson EB. Clinical outcomes and cost of laser prostatectomy. *HMO Pract* 1996;10:11-6.
10. Tsui KH, Chang PL, Chang SS, Cheng HL. Interstitial laser photocoagulation for treatment of benign prostatic hypertrophy: outcomes and cost effectiveness. *Chang Gung Med J* 2003;26:799-806.
11. Bouchier-Hayes DM, Anderson P, Van Appledorn S, Bugeja P, Costello AJ. KTP laser versus transurethral resection: early results of a randomized trial. *J Endourol* 2006;20:580-5.
12. Bachmann A, Schurch L, Ruszat R, Wyler SF, Seifert HH, Muller A, et al. Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. *Eur Urol* 2005;48:965-71; discussion 972.
13. Agirbas I, Tatar M, Kisa A. Benign prostatic hyperplasia: cost and effectiveness of three alternative surgical treatment methods used in a Turkish hospital. *J Med Syst* 2005;29:487-92.

14. Johnson N, Kirby, RS. Treatments for benign prostatic hyperplasia: An analysis of their clinical and economic impact in the United Kingdom and Italy. *Journal of Drug Assessment* 1999;2:327-396.
15. Baladi JF, Menon D, Otten N. An economic evaluation of finasteride for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 1996;9:443-54.
16. McDonald H, Hux M, Brisson M, Bernard L, Nickel JC. An economic evaluation of doxazosin, finasteride and combination therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 2004;11:2327-40.
17. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:557-63.
18. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, 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.
19. DiSantostefano RL, Biddle AK, Lavelle JP. An evaluation of the economic costs and patient-related consequences of treatments for benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2006;97:1007-16.
20. McConnell J, Barry, MJ, Bruskewitz RC et al. Benign prostatic hyperplasia: diagnosis and treatment. Clinical Practice Guidelines, AHCPR Publication No. 94-0582. Rockville, MD: Agency for health Care Policy and research, Public Health Service, US Department of health and Human Services 1994;Number 8.
21. Bjerklund Johansen TE, Istad JA. Long-term cost analysis of treatment options for benign prostatic hyperplasia in Norway. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:124-31.
22. Kobelt G, Spångberg A, Mattiasson A. The cost of feedback microwave thermotherapy compared with transurethral resection of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;93:543-8.
23. Manyak MJ, Ackerman SJ, Blute ML, Rein AL, Buesterien K, Sullivan EM, et al. Cost effectiveness of treatment for benign prostatic hyperplasia: an economic model for comparison of medical, minimally invasive, and surgical therapy. *J Endourol* 2002;16:51-6.
24. Cher DJ, Miyamoto J, Lenert LA. Incorporating risk attitude into Markov-process decision models: importance for individual decision making. *Med Decis Making* 1997;17:340-50.
25. Lowe FC, McDaniel RL, Chmiel JJ, Hillman AL. Economic modeling to assess the costs of treatment with finasteride, terazosin, and transurethral resection of the prostate for men with moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1995;46:477-83.
26. Cockrum PC, Finder SF, Ries AJ, Potyk RP. A pharmacoeconomic analysis of patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoeconomics* 1997;11:550-65.
27. Albertsen PC, Pellissier JM, Lowe FC, Girman CJ, Roehrborn CG. Economic

- analysis of finasteride: a model-based approach using data from the Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. *Clin Ther* 1999;21:1006-24.
28. Hillman AL, Schwartz JS, Willian MK, Peskin E, Roehrborn CG, Oesterling JE, et al. The cost-effectiveness of terazosin and placebo in the treatment of moderate to severe benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;47:169-78.
29. Ohsfeldt RL, Kreder KJ, Klein RW, Chrischilles EA. Cost-effectiveness of tamsulosin, doxazosin, and terazosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Manag Care Pharm* 2004;10:412-22.
30. Chrischilles E, Rubenstein L, Chao J, Kreder KJ, Gilden D, Shah H. Initiation of nonselective alpha1-antagonist therapy and occurrence of hypotension-related adverse events among men with benign prostatic hyperplasia: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2001;23:727-43.
31. Fenter TC, Runken MC, Black L, Eaddy M. Finasteride versus dutasteride: a real-world economic evaluation. *Am J Manag Care* 2007;13 Suppl 1:S23-8.
32. Naslund M, Eaddy MT, Kruep EJ, Hogue SL. Cost comparison of finasteride and dutasteride for enlarged prostate in a managed care setting among Medicare-aged men. *Am J Manag Care* 2008;14:S167-71.
33. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, et al. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 2007;69:91-6; discussion 96-7.
34. De La Rosette JJ, Floratos DL, Severens JL, Kiemeny LA, Debruyne FM, Pilar Laguna M. Transurethral resection vs microwave thermotherapy of the prostate: a cost-consequences analysis. *BJU Int* 2003;92:713-8.
35. Nörby B, Nielsen HV, Frimodt-Moller PC. Cost-effectiveness of new treatments for benign prostatic hyperplasia: results of a randomized trial comparing the short-term cost-effectiveness of transurethral interstitial laser coagulation of the prostate, transurethral microwave thermotherapy and standard transurethral resection or incision of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:286-95.
36. Walden M, Acosta S, Carlsson P, Pettersson S, Dahlstrand C. A cost-effectiveness analysis of transurethral resection of the prostate and transurethral microwave thermotherapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: two-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 1998;32:204-10.
37. Blute M, Ackerman SJ, Rein AL, Beusterien K, Sullivan EM, Tanio CP, et al. Cost effectiveness of microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: part II--results. *Urology* 2000;56:981-7.
38. Ackerman SJ, Rein AL, Blute M, Beusterien K, Sullivan EM, Tanio CP, et al. Cost effectiveness of microwave thermotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia: part I-methods. *Urology* 2000;56:972-80.
39. Ragnarson Tennvall G, Hjelmgren J, Malmberg L. Under what conditions is feedback microwave thermotherapy (ProstaLund Feedback Treatment) cost-effective

in comparison with alpha-blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms? *Scand J Urol Nephrol* 2006;40:495-505.

40. Stovsky MD, Griffiths RI, Duff SB. A clinical outcomes and cost analysis comparing photoselective vaporization of the prostate to alternative minimally invasive therapies and transurethral prostate resection for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2006;176:1500-6.

41. Naslund MJ, Carlson AM, Williams MJ. A cost comparison of medical management and transurethral needle ablation for treatment of benign prostatic hyperplasia during a 5-year period. *J Urol* 2005;173:2090-3; discussion 2093.

42. Noble SM, Coast J, Brookes S, Neal DE, Abrams P, Peters TJ, et al. Transurethral prostate resection, noncontact laser therapy or conservative management in men with symptoms of benign prostatic enlargement? An economic evaluation. *J Urol* 2002;168:2476-82.

43. Keoghane SR, Lawrence KC, Gray AM, Doll HA, Hancock AM, Turner K, et al. A double-blind randomized controlled trial and economic evaluation of transurethral resection vs contact laser vaporization for benign prostatic enlargement: a 3-year follow-up. *BJU Int* 2000;85:74-8.

44. van Melick HH, van Venrooij GE, van Swol CF, Boon TA. Cost aspects of transurethral resection of the prostate, contact laser prostatectomy, and electrovaporization. *Urology* 2004;63:882-6.

45. Fraundorfer MR, Gilling PJ, Kennett KM, Dunton NG. Holmium laser resection of the prostate is more cost effective

than transurethral resection of the prostate: results of a randomized prospective study. *Urology* 2001;57:454-8.

46. AUA. Practice Guidelines Committee. AU A Guideline on management of benign prostatic hyperplasia. 2003.

47. Stoevelaar HJ, McDonnell J. Changing therapeutic regimens in benign prostatic hyperplasia. Clinical and economic considerations. *Pharmacoeconomics* 2001;19:131-53.

48. Taub DA, Wei JT. The economics of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms in the United States. *Curr Urol Rep* 2006;7:272-81.

49. Barry MJ, Williford WO, Chang Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkery E, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? *J Urol* 1995;154:1770-4.

50. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Major-Walker K, Morrill B, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179:616-21; discussion 621.

51. Slawin KM, Kattan MW, Roehrborn CG, Wilson T. Development of nomogram to predict acute urinary retention or surgical intervention, with or without dutasteride therapy, in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006;67:84-8.

52. Barry M, Fowler FJ, Bib L et al. The natural history of patients with benign prostatic hyperplasia as diagnosed by North American urologists. *J Urol* 1997;157: 10-15.
53. De La Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C, Sonke GS, Floratos DL, Kiemeny LA. Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms. *J Urol* 2002;167:1734-9.
54. van Exel NJ, Koopmanschap MA, McDonnell J, Chapple CR, Berges R, Rutten FF. Medical consumption and costs during a one-year follow-up of patients with LUTS suggestive of BPH in six european countries: report of the TRIUMPH study. *Eur Urol* 2006;49:92-102.
55. MIS. Medical Index Sweden, Läkemedelsstatistik AB, 2002.
56. Bouchier-Hayes DM, Van Appledorn S, Bugeja P, Crowe H, Challacombe B, Costello AJ. A randomized trial of photoselective vaporization of the prostate using the 80-W potassium-titanyl-phosphate laser vs transurethral prostatectomy, with a 1-year follow-up. *BJU Int* 2009;105:964-9.
57. Goh AC, Gonzalez RR. Photoselective laser vaporization prostatectomy versus transurethral prostate resection: a cost analysis. *J Urol* 2010;183:1469-73.

9. Avslutande diskussion och kunskapsluckor

9.1 Diagnostik

Att urskilja vilka patienter som har godartad prostataförstoring (BPH) med blåstömningshinder som orsak till problem från de nedre urinvägarna (LUTS) ställer krav på den kliniska diagnostiken. Detta gäller redan när patienten söker första gången, oftast hos en allmänläkare. Med en kombination av olika kliniska data kan oftast en rimligt säker diagnos "LUTS som tyder på BPH" ställas redan i detta skede. Samtidigt är det viktigt att komma ihåg att en stor andel av män över 50 år *inte* har BPH som orsak till sina nedre urinvägsbesvär.

BPH och LUTS har påtagliga negativa effekter på individens livskvalitet. Försämringen är relaterad till grad av symtom och besvär, och ökar därför med stigande ålder. Det är inte självklart att alla med besvär som skulle behöva bedömas av läkare verkligen kommer i kontakt med vården. Många äldre tillhör en i dessa sammanhang svag grupp som inte får sina behov tillgodosedda lika lätt som andra. Vården borde alltså även av dessa skäl vara lättillgänglig och innebära att alla som behöver det kan få sina problem värderade. Inom den åldrande befolkningen finns dessutom många andra hälsoproblem som bekymrar och som riskerar att överskugga urinvägssymtomen.

Symtomen säger mycket litet om den slutliga diagnosen. Oavsett om en man söker för blåstömningssymtom, urinträngningar eller inkontinens utförs initialt samma non-invasiva utredning. Resultaten från flera undersökningsmetoder behöver kombineras för att ställa diagnos. Vanligtvis kan man fortsätta utreda tills man uppnår en diagnos som är nästan helt säkerställd. När det gäller utredning av LUTS som tyder på godartad prostataförstoring med avflödes hinder (BPO) får man dock inte alltid fram en säkerställd diagnos. I dessa fall måste beslut om

fortsatt handläggning ändå tas, trots att diagnosen då endast är mer eller mindre sannolik.

En brist i diagnostiken av misstänkt BPO är att man inte kan kvantifiera sannolikheten för avflödeshinder, man kan bara tillämpa erfarenhet av liknande patienter. I detta sammanhang skulle sannolikhetskvoter (likelihood ratios, LR) vara till stor hjälp, men att använda dem fordrar dels ett nytt tänkesätt, dels diagnostiska studier som skattar LR-värden. Dessa kan sedan användas i diagnostiken. Det vanliga sättet att använda LR-värden är att man använder ett gränsvärde, för prostatastorleken t ex 30 ml, och sedan får alla patienter med storlek mindre än 30 ml LR-värdet 0,33 och alla med storleken större än 30 ml LR-värdet 3. Ett sätt att öka det diagnostiska utbytet kan vara att man skattar LR-värden som förändras mer kontinuerligt med prostatastorleken. Man skulle då t ex kunna finna att storleken 30 ml ger LR-värdet 1, 40 ml ger värdet 2, 60 ml ger värdet 5 och att 90 ml ger värdet 10. För små prostatakörtlar skulle man på motsvarande sätt t ex finna att storleken 26 ml ger LR-värdet 0,7; 22 ml ger värdet 0,3 och att 18 ml ger värdet 0,1. Ju mer prostata avviker från storleken 30 ml, desto större diagnostiskt värde får alltså undersökningen. För att få fram den här typen av kvantitativa LR-värden fordras det att man undersöker många patienter och att alla gör tryck-flödesundersökning så att man säkert vet vilka som har avflödeshinder.

Genom att resonera likadant för tidsmiktion kan man efter denna undersökning få ytterligare ett nytt värde på sannolikheten för att patienten har avflödeshinder. Ett problem med användandet av detta beräkningssätt är att man inte utan vidare kan anta att LR-värdena för tidsmiktion är oberoende av prostatastorleken. Man kan därför behöva skatta LR-värden för många kombinationer av prostatavolym och tidsmiktion, vilket ytterligare ökar kravet på att studierna måste vara stora.

De diagnostiska metoderna som har undersökts i den här granskningen har ofta LR-värden nära 1, eller också saknas skattade LR-värden helt. För rektalpalpation, tidsmiktion och miktionslista saknas LR-värden för att diagnostisera avflödeshinder, och studier som utvärderar dessa metoder behövs. När det gäller att diagnostisera avflödeshinder tycks

flödesmätning vara den bästa metoden, följd av ultraljudsundersökning (TRUL), resturin och slutligen symtomskala, som har obetydlig diagnostisk förmåga. Den diagnostiska förmågan för mätning av prostataspecifikt antigen (PSA) har inte gått att bedöma, eftersom populationerna i studierna inte är jämförbara med de populationer som undersöks i primärvård eller hos specialister.

De undersökta metoderna har stor intraindividuell variation, dvs konfidensintervallet för ett mätvärde är stort. Undersökningarna borde därför upprepas så att man kan använda medelvärdet av flera mätningar. Dessutom fordras att man gör mätningarna oberoende av varandra, man ska alltså helst inte känna till resultatet av tidigare mätningar. För flera metoder är också skillnaden mellan bedömare stor. Det kan alltså vara av värde att en patient undersöks av olika personer.

Storleksbedömningen av prostata har speciella problem. Vid rektalpalpation finns en tendens att skatta storleken till cirka 30 ml. Små prostatakörtlar överskattas något i storlek och stora prostatakörtlar underskattas; ju större prostatakörteln är desto mer underskattas den. Genom att man blir medveten om dessa systematiska felskattningar borde resultatet av rektalpalpation kunna förbättras. Vid TRUL används oftast formeln för en ellipsoid, en metod som systematiskt underskattar prostatavolymen och där underskattningen blir större ju större prostata är. Det är möjligt att man skulle ha nytta av att använda bättre metoder för att bestämma volymen, t ex planimetri.

En dålig precision hos de diagnostiska metoderna innebär att den diagnostiska förmågan försämras. De diagnostiska metoder vi har diskuterat har relativt låg diagnostisk förmåga pga den biologiska variationen. Därför är det viktigt att den inte försämras ytterligare av dålig precision i mätningarna.

9.2 Behandling

Förutom konservativ behandling används idag i den kliniska vardagen läkemedelsbehandling med alfablockerare, 5-alfareduktashämmare (5-ARI), en kombination av dessa båda läkemedel, minimalinvasiva

metoder såsom TUMT, kirurgisk behandling med TURP eller andra kirurgiska metoder som laser, TUIP och TUVP. Till detta kommer naturläkemedel, oftast på patientens eget initiativ.

Vad är det egentligen man vill uppnå med de olika behandlingsmetoderna vid BPH? Inriktningen för behandling med de olika metoderna skiljer sig åt på avgörande punkter. Alfablockerare är huvudsakligen inriktade på att behandla symtom och detta utan någon uppsatt bortre gräns för hur länge behandlingen bör fortgå. Några egentliga trofiska effekter räknar man inte med vid medicinering med alfablockerare. Vid behandling med 5-ARI är också ett av målen en symtomreduktion, men som vid alfablockerare också en påverkan på urinflödet och dessutom med 5-ARI på sikt en reduktion av prostatastorleken. Inte heller för 5-ARI finns någon bortre gräns för behandlingstidens längd. Minimalinvasiva metoder har som målsättning att genom vävnadsdestruktion åstadkomma en normalisering av både urinflöde och symtom. Med operativa ingrepp som TURP, TUIP, TUVP och öppen operation söker man undanröja hyperplasin och därmed eliminera obstruktionen och på så vis också få bort så mycket som möjligt av symtomen.

Inför val av behandling måste man fråga sig varför behandlingen vid BPH i så hög grad har kommit att bli symtombaserad, dvs att den vanligen väljs utifrån antalet poäng på en symtomskala. Om den för andra organsystem gängse modellen, som utgår ifrån den patofysiologiska situationen, skulle användas för BPH vore det ju istället strukturella (exempelvis storlek och form på prostata) och funktionella förändringar (exempelvis prostataförstorings inverkan på miktionscykeln, alltså lagring och tömning av urin) som skulle utgöra den primära basen för bedömning av sjukdomen, självklart kompletterad med kunskap om konsekvenser i termer av symtom och besvär samt sociala och ekonomiska effekter. Det är också ett sådant system som vanligen används i kliniska vetenskapliga studier om funktionsstörningar i de nedre urinvägarna, när man ska beskriva utfallet av en behandling. Alla av de följande fyra rekommenderade domänerna bör belysas för att man ska få en rättvisande helhetsbild med nyttan av behandlingen: objektiva förändringar, subjektiva förändringar, livskvalitet och socioekonomi. Man bör också, inte minst när man värderar utfallet av en behandling,

kanske särskilt i primärvården, väga in patientens livssituation, hemsituationen och betydelsen för de närmast anhöriga. I denna analys ska helst även konsekvenser av sjukdom och behandling som rör sexuella och andra viktiga funktioner vägas in. Om tillämpningen i kliniken följde samma mönster som i studierna vore det ju också logiskt att den vetenskapliga basen skulle komma att återspeglas i klinisk praxis, alltså med utgångspunkt från ett helhetsperspektiv, och detta redan första gången patienten söker hjälp. Att så inte är fallet kan exemplifieras med läkemedelsbehandling, där man vid användning av alfablockerare nästan enbart anlägger ett symtombaserat betraktelsesätt. Vid kirurgiska metoder väger man förutom subjektiva fynd också in objektiva fynd i termer av urinflödesförändring och reduktion av prostatastorlek. De skillnader som användandet av olika kombinationer av utfallsmått (måttstockar) för olika behandlingsmetoder innebär medför också ett par stora svårigheter, nämligen att vår förmåga att bedöma de enskilda behandlingsmetodernas förtjänster och brister hämmas och i nästan högre grad, att våra möjligheter att jämföra olika metoder med varandra försvåras.

Läkemedelsbehandling

För hela den behandlade patientgruppen, oavsett preparat, måste man säga att effekterna av behandling med läkemedel i de granskade studierna befanns vara små i jämförelse med placebo. Vid både alfablockad och 5-alfareduktashämning, liksom vid kombinationen av de båda, visar vår analys av litteraturen att det totalt sett är små effekter man funnit vid behandling med dessa medel. Man ska samtidigt komma ihåg att en mindre grupp patienter, lite oklart hur stor, har haft större nytta av behandlingen än vad de genomsnittliga talen för hela gruppen avspeglar. Detta är ju också i linje med en utbredd klinisk uppfattning om läkemedelsbehandling vid BPH. Många studier ger intryck av att ha designats för att i första hand påvisa en effekt av det undersökta preparatet, vanligen testat i jämförelse med placebo. Det är också bra att vara medveten om att ekonomiska intressen kan vara närvarande vid uppläggning, genomförande och rapportering av flertalet studier inom läkemedelsområdet. Konklusiva oberoende studier och studier med ett mer explorativt syfte är betydligt ovanligare.

Alfablockerare

Alfablockerarna är alltså i princip inriktade på att åstadkomma en symtomreduktion, och några effekter på grundsjukdomen eller dess fysiska konsekvenser i urinvägarna (med t ex blåsväggsförtjockning) söker man inte uppnå. Behandlingsprincipen är att man tänker sig relaxera glatta muskelceller i prostatavävnaden, i prostatakapseln och i den prostatiska delen av uretra. Men det är inte säkert att det är just där som alfablockerare utövar sina effekter, då det utifrån kunskaper från in vivo- och in vitroförsök på djur och människa lika gärna skulle kunna vara effekter som beror på inverkan på urinblåsan eller ryggmärgen. Vad vi sett i de här inkluderade studierna var en viss symtomreduktion, som i förhållande till placebo alltså var liten och kunde uppmätas till cirka 2 poäng på IPSS-skalan. Biverkningar finns, bl a ortostatism, asteni och trötthet, men generellt är biverkningarna i jämförelse med placebo ganska få. En annan sak är att behandlingen måste fortgå hela tiden utan avbrott, och patienten kan alltså inte tillåtas glömma bort sin sjukdom.

Vilka subgrupper kan då ändå ha glädje av behandling? För alfablockerarnas del hade det varit värdefullt att kunna identifiera denna patientgrupp på förhand, och därmed också slippa utsätta en stor grupp patienter för ett onödigt behandlingsförsök med denna typ av läkemedel, men vi har idag inga verktyg som tillåter oss att i förväg identifiera gruppen som kommer att ha nytta av behandlingen. Att behandla på prov under t ex 12 veckor, och sedan så objektivt som möjligt evaluera effekten, skulle kunna vara den näst bästa metoden att rikta behandlingen till rätt patientgrupp.

Behandling med alfablockerare har beskrivits som kostnadseffektivt, men det beror förstås på vilket perspektiv man anlägger. Kanske kan det framstå som kostnadseffektivt om man betraktar patienten som behandlad vid en symtomreduktion som i genomsnitt överträffar placebo med 2 IPSS-poäng, men om man ställer större krav på behandlingsresultat förefaller det tveksamt om kostnadseffektivt är rätt ord att beskriva situationen. Någon riktigt bra långsiktig lösning ser det inte ut att vara och därmed framstår det som oekonomiskt att välja en period med alfablockerare i tillägg till en senare mer definitiv behandling (med en mer

eller mindre invasiv metod) jämfört med att erbjuda detta senare alternativ som första åtgärd. Man måste också fråga sig vad det är som gör att bara en av fyra patienter (28 procent) som ordineras alfablockerare står kvar på denna behandling efter tre år. Varför avslutar så stor andel behandlingen? Är det bristande effekter, förekomst av biverkningar eller kostnader för behandlingen ensamt eller i kombination som förklarar detta? Och vad händer med de 72 procent som avslutar behandlingen?

5-alfareduktashämmare(5-ARI)

5-ARI verkar bara vara marginellt bättre än placebo för att ge en symtomreduktion och den skillnad som framkom i metaanalyserna var i genomsnitt ungefär 1 poäng på IPSS-skalan. Någon säker skillnad mellan finasterid och dutasterid verkade inte finnas. För 5-ARI gäller att de efter sex månaders behandling ger en reduktion av prostatas storlek med 20–30 procent, men detta under förutsättning att förstoringen initialt har nått en viss grad. Vanligt är att man ser 40 ml som en gräns för insättande av 5-ARI. Effekterna på symtomen verkar alltså vara ännu mer blygsamma än för alfablockerarna, men förbättringen i maximalt flöde är vanligen någon ml/s större än vad man ser med alfablokad. Det ser utifrån de granskade studierna också ut som om 5-ARI signifikant förmår reducera BPH-inducerad spontant uppträdande hematuri, och intrycket är att mängden perioperativ blödning minskar som en effekt av behandling med 5-ARI, även om detta inte är statistiskt säkerställt.

När det började stå klart att de samlade effekterna av 5-ARI var så små svängde indikationen till att istället för behandling av uppkomna besvär gälla försök till förebyggande behandling för att motverka progress i sjukdomen. Detta skifte i indikation medförde flera problem. Man måste för det första vara medveten om att man avstår att erbjuda en effektiv behandling av de symtom och besvär patienten sökte för initialt, och i stället erbjuder att försöka förhindra att det blir värre i framtiden. Förhoppningar om ett sådant utfall är sannolikt också förklaringen till att mer än hälften, 58 procent, av patienterna står kvar på 5-ARI tre år efter påbörjad medicinering. Utfallet i långtidsstudierna är tyvärr ändå inte sådant att detta verkar vara någon särskilt träffsäker behandling. Hos över 80 procent av patienterna som får behandling just i ett sådant förebyggande syfte finns ingen skillnad mot placebo, och hos dem

som verkligen ser ut att uppvisa en skillnad efter flera års medicinering handlar det huvudsakligen om en utebliven symtomprogress. För att förhindra progress i någon form över huvud taget hos en man måste man behandla i 33 månår. För att förhindra ett enda tillfälle av urinstämning med 5-ARI får man behandla i 200 månår. Om man skulle kunna förhindra en progress i sjukdomen på ett tidigt stadium, och därmed ge en i ordets egentliga mening förebyggande behandling, som gör att man kan slippa behandla på annat sätt, har inte undersökts i någon studie.

Biverkningarna vid 5-ARI är inte direkt vanliga, men statistiskt fler än med placebo. Det egentliga problemet är att biverkningarna inte sällan är av sådan natur att man måste fråga sig om de i sig inte utgör ett större problem än vad man får i behandlingsvinst. Nedsatt libido, erektions- och ejakulationsproblem uppträder signifikant oftare med 5-ARI än med placebo. För att kunna rikta behandlingen till rätt individer gäller samma resonemang här som för alfablockerarnas del, nämligen att man behöver identifiera den eller de subgrupper som kommer att svara gynnsamt på behandling med 5-ARI. Om det är kostnadseffektivt att erbjuda denna typ av behandling är en annan viktig fråga som behöver besvaras.

Kombinationsbehandling

Med kombinationsbehandling avses i litteraturen samtidig behandling med en alfablockerare och en 5-alfareduktashämmare. Med tiden har vissa glidningar skett och i Sverige kallas ofta en inledande behandling under sex månader med båda preparaten som sedan åtföljs av en fortsättning med enbart 5-ARI också för kombinationsbehandling. Man måste alltså vara uppmärksam på att begreppet kombinationsbehandling har olika innebörd. Dessutom kallas numera behandling med en alfablockerare och ett antikolinergikum inte sällan också för kombinerad behandling.

I de studier vi har penetrerat har kombinationsbehandling inneburit att både alfablockerare och 5-ARI givits under hela studietiden. Symtomreduktionen uppgick med kombinationen till 3 IPSS-poäng utöver placebo, och nådde alltså upp till en nivå som patienten förväntas kunna lägga märke till som en skillnad. Man såg också en urinflödesförbättring som gick något utöver vad man såg med vardera av preparaten för sig. Det ser vid jämförelser för utfallet med vardera av preparaten och

placebo ut att vara alfablockerarna som bidrar med det mesta av behandlingseffekterna vid kombinationsbehandling.

I studier med långtidsbehandling har man studerat om kombinationsbehandling eller behandling med ettdera av preparaten skulle kunna motverka uppkomst av progress i sjukdomen och redovisas som riskreduktion. Jämfört med placebo fann man ganska små effekter av sådan behandling, men angav signifikant bättre resultat med kombinerad behandling än med bara ettdera av preparaten eller placebo. Om man granskar resultaten i den ofta citerade MTOPS-artikeln, är det tydligt att man kan komma fram till andra slutsatser, alltså sämre resultat, än de som författarna beskriver [1]. Av 100 patienter på långtidsbehandling var 85 utan progress på placebo efter fyra år. Av resterande 15 patienter kom hälften att undvika en progress som i sex av sju patienter innebär en symtomförsämring (4 IPSS-poäng eller mer) och hos en patient i något annat, som t ex urinretention. För att uppnå en ”riskreduktion” med 50 procent (hälften av de 15 patienterna eller 7 procent av hela patientgruppen om 100 män), dvs ett positivt i utfall i 92 istället för 85 procent av patienterna, behandlade man 100 patienter med medicinering i 400 manår. Den samlade symtomreduktionen efter fyra års behandling var i genomsnitt 0,3 IPSS-poäng per patient. Samtidigt uppträdde biverkningar hos fler patienter än hos de som svarar gynnsamt på behandlingen. Till detta utfall kommer också att man under behandlingsperioden som helhet skulle undvika urinretention hos två patienter. Frågan man måste ställa sig är givetvis om det kan vara motiverat att behandla så många för att få ett så litet utbyte hos ett fåtal?

Så länge man inte har bättre verktyg för att identifiera gruppen som kan komma att svara gynnsamt på kombinationsbehandling kommer man att behöva behandla ett stort antal individer, och då inte en förbättring i traditionell mening, utan som en marginellt minskad risk för progress i sjukdomen, och detta efter längre tids behandling. Frågor som rör fördröjandet av insättning av annan och effektivare behandling till flertalet patienter uppkommer med automatik. Kombinationsbehandling bör förstås också utvärderas ur hälsoekonomisk synpunkt.

Antikolinerga medel

Så kallade irritativa symtom är vanligt förekommande hos patienter med BPH och LUTS. Dessa symtom är ofta desamma som de man ser vid överaktiv blåsa, dvs trängningar, eventuellt i kombination med urinläckage, trängningsinkontinens, men också vanligen ett behov av att tömma blåsan ofta, dag- eller nattetid. Medan patienter med överaktiv blåsa ofta behandlas med antikolinerga läkemedel har patienter med BPH, och alltså mycket snarlika eller identiska symtom, fram till helt nyligen inte behandlats med sådana läkemedel då man varit rädd att försvaga blåsans kontraktions- och tömningsförmåga. Senare tids studier indikerar att risken för bakslag med sådan behandling till BPH-patienter nog har varit överdriven, och istället har man börjat behandla denna typ av symtom med antimuskarina medel även i denna patientgrupp, inte sällan som en kombinationsbehandling med en alfablockerare. Det samlade intrycket från dessa studier har varit att de negativa effekterna med antikolinerg behandling för blåstömningen är små eller negligerbara.

Vi önskade mot den här bakgrunden göra en systematisk genomgång av litteraturen även inom det här området, och vid en sökning av litteraturen fann vi tio randomiserade kontrollerade studier gällande antikolinergika vid BPH och LUTS. Tyvärr visade sig ingen av dessa uppfylla kriterierna för inklusion i vår systematiska genomgång. Anledningarna till att de exkluderades var bl a för liten studiepopulation, för kort studietid, felaktig interventionsgrupp eller att IPSS inte använts som utfallsmått. I väntan på att konklusiva studier inom det här området publiceras har vi mot bakgrunden ovan valt att utelämna den här behandlingsprincipen i den aktuella rapporten.

PDE5-hämmare m fl

Ganska stora ansträngningar görs med andra preparat än de redan diskuterade för att förbättra resultaten av farmakologisk behandling för patienter med BPH och LUTS. Flera av de nya preparaten bygger, precis som antikolinergika antas göra, på relaxation av glatt muskulatur i urinvägarna och möjligen också i prostata. Fosfodiesteras-5-hämmare och beta-3-stimulerare är ett par sådana exempel som kan sägas se lovande ut, men som kräver betydligt mer forskning innan man kan bedöma deras värde som alternativ eller som tillägg till de läkemedel som nu

används i den kliniska vardagen. Som nämnts ovan prövas också nya kombinationer av etablerade läkemedel som t ex alfablockerare tillsammans med antimuskarina medel. Kanske kan också andra, ännu inte prövade kombinationer, av etablerade läkemedel och/eller nu aktuella nya preparat komma att öppna nya dörrar.

Naturläkemedel

Ett flertal preparat som räknas till naturläkemedel säljs i Sverige. De studier som här inkluderats för granskning indikerar visserligen att positiva effekter att ta vara på vid sådan behandling kan finnas, men att behovet av större och välgjorda studier är stort, och detta är en slutsats som också ligger i linje med Cochrane-analyser av området.

Kirurgisk behandling

Vilka kirurgiska metoder är bäst och vilka är mest använda i den kliniska vardagen idag? Ett flertal invasiva metoder kan sägas vara dokumenterat effektiva såsom TURP, TUIP, TUVF, HoLEP och öppen operation. De utmärks av lång effektduration och låg komplikationsfrekvens. TURP och TUIP används betydligt oftare än övriga metoder, som istället ser ut att minska i användning. TUVF tycks ge samma symtomlindring som TURP och sannolikt lägre risk för blödning och rimligen också kortare vårdtid. TUMT är en minimalinvasiv och poliklinisk behandling som ger ett acceptabelt resultat, men ökar trots detta inte i användning. Grön laser är inte tillräckligt utvärderad men intrycket hittills är att antalet allvarliga komplikationer är lägre än vid TURP och vårdtiden kortare. Nya operativa behandlingar bör värderas ur kostnadseffektivitetssynpunkt före införande i allmän praxis.

Det är anmärkningsvärt att antalet operationer för BPH i landet fortsätter att minska från en redan ganska låg nivå. Samma sak gäller både de invasiva och de minimalinvasiva metoderna. Detta kan te sig förbryllande, men sannolikt bidrar en rad olika faktorer till den här utvecklingen. Det kan ha funnits ett uppdämt behov i den äldre befolkningen under tidigare år som efterhand har betats av. En bättre diagnostik med skärpta indikationer för kirurgi har troligen också varit en viktig bidragande orsak. Läger man till detta den starkt ökande aktiviteten de

senaste två decennier kring diagnostik av tidig prostatacancer och de konsekvenser i form av undanträngning och minskad uppmärksamhet för godartade sjukdomar som detta medfört, så får man nog en ännu bättre bild av orsakerna till den beskrivna utvecklingen.

Transuretral resektion, TURP

Patienter som inte blivit tillräckligt hjälpta av annan behandling, eller som redan när de sökt hjälp haft så uttalade symtom och besvär att de ansetts lämpade för invasiv behandling, erbjuds operativ behandling, vanligen med TURP.

TURP framhålls ofta som den gyllene standarden för operativ behandling av BPH. Metoden har efterhand utvecklats och finslipats på ett sätt som medfört förbättringar i termer av färre komplikationer och kortare vårdtider. Någon avgörande skillnad mellan monopolar och bipolar TURP verkar inte finnas. Vid TURP förekommer venös trombos hos cirka 10 procent av patienterna postoperativt, vilket är avsevärt lägre än efter öppen operation. Man måste också komma ihåg att postoperativ blödning och uretrastriktur är komplikationer till TURP som fortfarande förekommer och som kan vara besvärliga att hantera. Generellt kan sägas att TURP medför en avsevärd reduktion av förstoringen vid BPH och vanligen ett undanröjande av avflödeshindret. Med detta följer en avsevärd reduktion av symtomen till en för åldersgruppen normal nivå. Andra operativa metoder som TUVF, TUIP, holmiumlaser och öppen operation ser ut att ge samma fördelar, och reduktionen av hyperplasin verkar vara ännu mer uttalad vid holmiumlaser och öppen kirurgi än vid TURP.

Hur kommer det sig då att TURP ändå verkar behålla sin starka ställning bland de operativa metoderna? Öppen operation används bara i undantagsfall och på speciella indikationer, och kan därför i den här jämförelsen räknas bort. Metoden har flera nackdelar, bl a att just vara ett öppet operativt ingrepp och medföra betydligt högre risk för komplikationer, t ex venös tromboemboli, än vad TURP gör.

TUIP lämpar sig bäst för små prostatakörtlar (under 30 g) och kan inte jämföras med TURP fullt ut av den anledningen. Sedan kan man inte

utesluta att TUIP är vanligare än vad den officiella statistiken utvisar beroende på att en incision som inleder ett ingrepp senare under operationen kompletteras med resektion av hyperplastisk vävnad och därmed kommer att klassas som TURP istället för TUIP.

Sannolikt är det som förhindrat en vidare spridning av holmiumlaser att det kräver investering i avancerad teknik och att man är beredd att lägga ner den tid och energi som behövs för att tillägna sig även den metoden. Behandling med KTP-laser (grön laser) har i preliminära rapporter beskrivits som lovande. Detta är något man nästan alltid ser vid introducerandet av ny teknik och därför behöver reguljära, jämförande studier finnas innan man tar till sig ny teknik. KTP-laser har hittills anammats bara på ett sjukhus i Sverige.

Samtidigt som man jämför andra metoder med TURP ska man komma ihåg att i takt med att alternativa tekniker introducerats så har TURP-metoden förbättrats och det har i sin tur bidragit till att den kunnat behålla sin dominerande roll bland de kirurgiska ingreppen. Det vore säkert också värdefullt att utvärdera all ny teknik för BPH-behandling under kontrollerade former, helst på centra med stora volymer av den aktuella patientgruppen och med vana att driva forskning och utveckling.

TURP är ett endoskopiskt standardingrepp som blivande urologer får lära sig att behärska tidigt i utbildningen och som under lång tid utgjort en del av ryggraden i den operativa verksamheten för urologer. Detta håller dock, som diskuterades ovan, på att förändras med ett minskande antal ingrepp under en lång följd av år ner till en nivå av 4 000 TURP-ingrepp under 2008. Samtidigt är det på regionsjukhusen där många av de blivande urologerna fullgör sin specialistutbildning (ST-läkare) som minskningen har varit mest uttalad under tioårsperioden 1998–2008. Att utbildningsunderlaget minskar som mest på de största sjukhusen gör det nödvändigt att för ST-läkarna planera in tjänstgöring på mindre sjukhus med en relativt större andel endoskopisk kirurgi, t ex TURP.

Minimalinvasiva metoder

De flesta av de minimalinvasiva metoder som introducerats under de senaste två decennierna har varit kortlivade. Det är egentligen bara TUMT i sin andra generation i form av högeffekt-TUMT (HE-TUMT) som har överlevt en längre tid efter det att man övergav den misslyckade lågeffekt-TUMT-metoden. Även om HE-TUMT representerar en potent behandlingsmetod är effekterna av behandlingen i termer av vävnadsdestruktion inte lika uttalade som man brukar se vid TURP. TUMT har i olika studier jämförts med TURP, men det är inte säkert att indikationsområdet för TUMT kommer att vara identiskt med det för TURP när metoden väl funnit sin plats i behandlingsarsenalerna. TURP är bättre ägnad för avlägsnande av uttalat avflödeshinder och vid anatomiska varianter som gör TUMT olämplig, t ex vid lobus tertius och när patienten tidigare opererats i prostatalogen. TUMT bedöms sannolikt därför bäst på sina egna meriter och inte bara ihop med TURP. Kanske är polikliniska och minimalinvasiva metoder lämpliga att positionera mellan ytterligheterna exspektans/läkemedelsbehandling och TURP/övriga kirurgiska metoder. I den aktuella åldersgruppen verkar minimalinvasiva metoder vara väl lämpade för kliniskt rutinbruk, då både symptom och urinflöde efter TUMT hamnar i paritet med vad man finner normalt hos män i jämförbar ålder. En högre ambitionsnivå än så är kanske inte motiverad, då det inte är självklart att det som är maximalt också är det som är optimalt.

Ombehandlingsbehovet är högre efter TUMT än efter TURP, och till stor del beror nog detta på att man tar bort mindre vävnad och därmed mindre av obstruktionen än vad man gör med TURP. Sådana faktorer bidrar med stor sannolikhet till att användningen i relativa termer för närvarande minskar mer än vad vi ser med TURP. Allvarigare biverkningar till behandlingen ses mindre ofta med TUMT än med TURP, men spridda rapporter om förekomst av allvarliga skador verkar ha skapat en osäkerhetskänsla inför TUMT-metoden. Troligen finns förklaringarna till detta att finna i fel hos användaren, på samma sätt som slutmuskelskador vid TURP kan förklaras av felaktig användning. En systematisk analys av detta område skulle vara välkommen, kanske i form av ett svenskt register för transuretrala ingrepp vid BPH. Hälsoekonomiskt verkar TUMT i de granskade undersökningarna vara kostnadseffektivt, men även här finns utrymme för ytterligare studier.

Öppen kirurgi

Öppen kirurgi var vanligt förekommande innan den transuretrala tekniken utvecklades. Idag kommer metoden fortfarande ibland till användning för operation av stora prostatakörtlar, över 100 g. Även om resultaten i termer av förbättring av symtom, besvär och urinflöde är goda gör metodens nackdelar med det öppna ingreppet, komplikationer i form av venös trombos i inkluderade studier (i 38 procent av fallen), längre vårdtid m m att metoden inte används särskilt ofta.

Urininkontinens som komplikation

Bland de oönskade konsekvenserna av kirurgisk behandling för BPH är urininkontinens en av de mest besvärande. Accidentella slutmuskelskador är fruktade och förekommer någon gång, men är på det hela taget sällsynta. Istället är den vanligast förekommande inkontinensformen efter operation av BPH förenad med trängningar, med eller utan påvisbar överaktivitet i blåsmuskeln. I den tidiga postoperativa perioden, när avflödeshindret just har hävts, är det obalansen mellan den hypertrofiska och ofta hyperreaktiva blåsväggen och det plötsligt minskade eller eliminerade utflödesmotståndet som är den vanligaste orsaken till inkontinensproblem. Vanligen minskar och försvinner de här problemen inom några veckor eller månader, antingen spontant eller med understöd av träning och eventuellt läkemedel. Prevalensen av inkontinens som kvarstår mer än ett år efter operation för BPH är inte så väl undersökt, men var i en studie 11 procent för trängningsinkontinens och 5 procent för ansträngningsinkontinens [2]. Efter ett år förändrades inte prevalensen av inkontinens och den förändrades inte heller med patientens ålder. Inkontinens ingår, trots sin kliniska signifikans, t ex inte i symtomskalan IPSS. Slutligen måste man också komma ihåg att andra orsaker än obehandlad eller behandlad BPH kan förklara inkontinens i den aktuella patientgruppen, t ex neurogena orsaker såsom bristande cerebral hämning av miktionsreflexen (t ex pga stroke, demens eller arterioskleros).

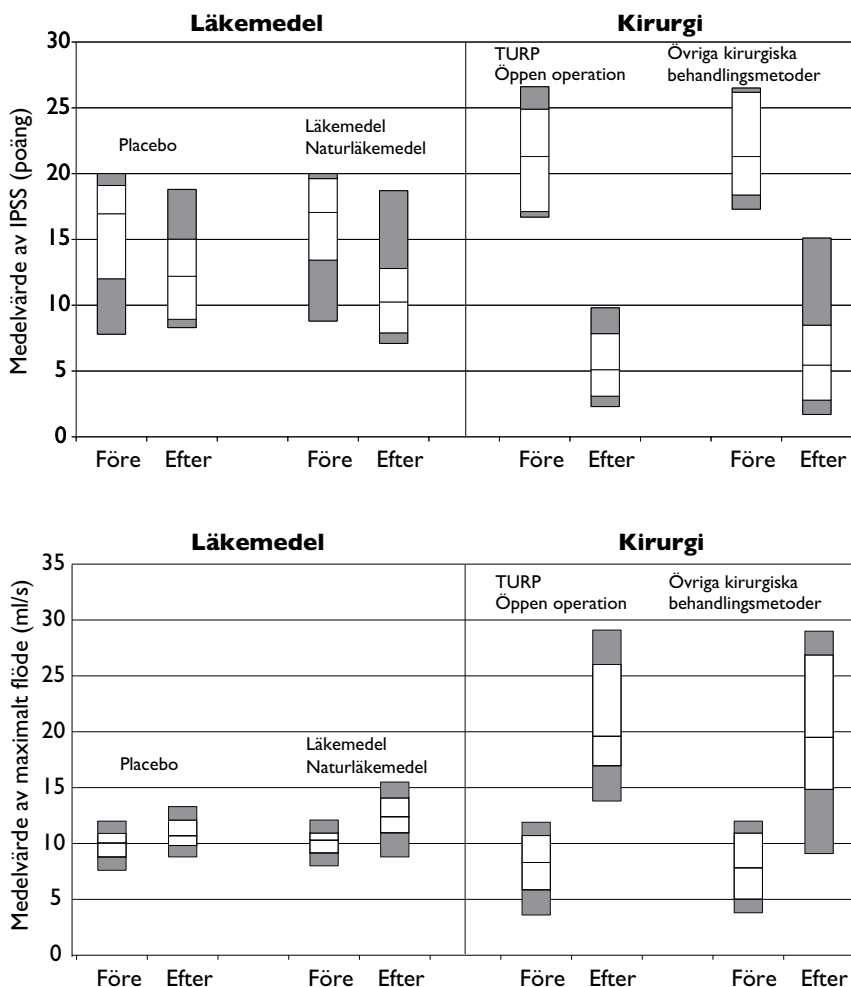
Översikt av resultaten av några olika behandlingsmetoder

Vad man åstadkommer med olika behandlingar framgår tydligt av Figur 9.2.1a och b som sammanfattar resultaten i den här granskningen. Figurerna visar medelvärden för IPSS och maximalt flöde för alla patientgrupper som ingått i de inkluderade behandlingsstudierna.

Värden före och efter behandling uppdelat på läkemedelsbehandling och kirurgisk behandling visas. Man kan tydligt se att patienter som inkluderas i studier av kirurgiska behandlingar i genomsnitt har svårare sjukdom än de som inkluderas i läkemedelsstudier. Ser man på resultaten efter behandling syns det också att patienterna i de kirurgiska studierna i genomsnitt har ett mycket bättre slutresultat.

Allmänna synpunkter

Eftersom någon väl definierad kedja med länkar i utvecklingen av sjukdomen BPH som representeras av strukturella och funktionella förändringar inte finns, så har vi inte heller möjlighet att avgöra när en metod på logiska grunder bör överges och en annan sättas in. Kanske vore det alltså rimligt att på ett tidigt stadium angripa sjukdomen vid rötterna, dvs direkt gå på struktur och funktion för att få utdelning i termer av förbättringar avseende symtom, besvär och socioekonomi. Då skulle alltså inte bara förstoringsgrad och symtompoäng, utan även graden av obstruktion behöva vara känd för att erbjuda en mer effektiv behandling direkt. Det är ju inte i alla sammanhang vi tycker att man kan lämna en patofysiologisk process utan åtgärd, och bara söka undertrycka det obehag den förorsakar. Vid tandvärk skulle det vara en främmande tanke, men vid BPH och LUTS verkar vi ha vant oss vid ett sådant betraktelsesätt, åtminstone vid behandling med alfablockerare och möjligen även vid användande av andra läkemedel. En förändring av detta skulle för patienten med LUTS som beror på BPH innebära att han istället för en behandling med t ex en alfablockerare som bara siktar till symtomreduktion, skulle erbjudas behandling med en invasiv metod för att få effekt på både hyperplasin och obstruktionen. Därmed skulle han också få en symtomreduktion, vilken senare sannolikt vida skulle överträffa den förbättring man ser vid läkemedelsbehandling. En fråga som av denna anledning skulle behöva besvaras är om BPH-förändringarna och obstruktionen i ett tidigt skede rent patofysiologiskt ter sig väsentligt annorlunda än i en fas när mer symtom och besvär har tillkommit. Här finns med andra ord ett flertal intressanta uppgifter för den som vill lägga upp kliniska studier som kan komma att få stor betydelse för inställningen till behandling av den här patientgruppen och i ett senare skede ligga till grund för utformningen av rationella vårdprogram.



Figur 9.2.1a och b Figurerna illustrerar skillnaden i behandlingseffekt för läkemedelsbehandling och kirurgisk behandling. De olika läkemedelsbehandlingarna och kirurgiska behandlingarna har slagits ihop i varsin grupp liksom alla placebobehandlingar och alla referensgrupperna i de kirurgiska studierna. Staplarna visar hur medelvärdet för IPSS (9.2a) respektive det maximala flödet (9.2b) i de studerade patientgrupperna fördelar sig. De värden som markeras av staplarna är medianen, 10:e och 90:e percentilerna samt högsta och lägsta medelvärdet. Man kan även se att patienterna som ingått i kirurgiska studier har svårare symtom före behandling.

Den blygsamma effekten med läkemedelsbehandling gör att en rad andra frågor kommer upp som måste besvaras. Behandlingen med läkemedel är omfattande. Om man ser till förskrivningsstatistiken är det den vanligaste behandlingen idag för BPH. Varför förhåller det sig på det sättet? Upplever ändå patienterna läkemedelsbehandling som effektiv, dvs är summan av placeboeffekt och specifik läkemedelseffekt tillräcklig för en stor andel av patienterna? Eller är det så att man från vårdens och kanske från industrins sida framställer läkemedel som ett bra alternativ till andra, invasiva metoder? Kanske väljer patienterna läkemedel i förhoppningen att undvika de obehag som är förenade med tanken på en operation? Det generellt sett dåliga svaret på läkemedelsbehandling, och som alltså är vad flertalet av de behandlade kan räkna med, riskerar i många fall att fördröja insättandet av annan, effektiv behandling. Det är t o m tänkbart att, i de fall läkemedelsbehandling med t ex alfablockerare är effektiv, den faktiskt kan maskera en underliggande progress av sjukdomen.

Vilka förklaringar som än finns gör den begränsade effekten på symtomen parat med den i Sverige höga förskrivningen, och därtill de frekventa behandlingsavbrotten från patienternas sida, att det är angeläget att utvärdera dessa läkemedels effekt i klinisk praxis inte bara ur effekt- och biverkningssynpunkt utan också ur kostnads- och effektivitetssynpunkt. Det måste också påpekas att opartiska vetenskapliga studier inom området läkemedelsbehandling vid BPH och LUTS ser ut att saknas, då läkemedelsföretag med starka ekonomiska intressen inom området nästan utan undantag ser ut att ha medverkat tillsammans med de kliniskt vetenskapliga experterna i upplägg, genomförande och utvärdering av de större randomiserade och kontrollerade studier som vi granskat vid arbetet med den här rapporten. Den samlade förskrivningen av alfablockerare och 5-ARI för BPH och LUTS var under 2009 i Sverige 122 miljoner kronor och den samlade kostnaden för öppen och sluten vård samt läkemedel var 316 miljoner kronor under samma period. Till detta kom också 19 miljoner för indirekta kostnader såsom sjukskrivningskostnader.

Man kan utifrån tillgänglig statistik utläsa att behandlingsrutinerna är ojämnt fördelade över landet och alltså ofta uppvisar ganska anmärk-

ningsvärda skillnader i det terapeutiska panoramat. Vad dessa skillnader beror på kan man ju bara spekulera i, men att metoderna värderas och appliceras på olika sätt i olika landsting verkar vara ett faktum. Även här skulle en kartläggning på nationell nivå vara välkommen, då man som patient i den svenska sjukvården bör kunna ställa krav på att överallt bli fullt informerad om olika metoders förtjänster och brister och att den informationen förmedlas på ett neutralt sätt.

Vid bedömning av behandlingsresultaten i de vetenskapliga arbeten som granskats i den här rapporten bör man hålla i minnet att patienterna är selekterade utifrån ganska strikta inklusions- och exklusionskriterier, och att de alltså därmed troligen representerar en mer homogen grupp än motsvarande patientgrupp i den kliniska vardagen. Det innebär högst sannolikt också att graden av komorbiditet i den senare gruppen är högre, vilket naturligtvis måste ses som en nackdel inför varje form av behandling, farmakologisk eller operativ.

9.3 Kunskapsluckor och forskningsbehov

I denna genomgång av litteraturen om behandling vid symtomgivande BPH har framkommit att det finns betydande kunskapsluckor. Många studier behöver göras för att fylla dessa och därmed förbättra vårt beslutsunderlag vid val av behandling. Vi tycker att det finns anledning att lyfta fram ett flertal punkter och frågor till diskussion:

- Hur skiljer sig patientpopulationerna och utfallet av behandling i studierna från patienterna i den kliniska vardagen?
- Vi saknar välgjorda head-to-headstudier med användande av ekvipotenta doser av studerade läkemedel.
- Det behövs flera studier som använder andra utfallsmått än symtomskalor för utvärdering av behandlingen. Förekomst av inkontinens, sexuella funktionsrubbningar och sociala konsekvenser är områden som behöver studeras ytterligare.
- Vi saknar nästan helt kvalitativa studier inom det här området.
- Hur ska "responders" definieras, och kan dessa identifieras i förväg?

- Vilket blir utfallet om man använder ett flertal olika utfallsdomäner för utvärdering av behandlingen? Finns det skäl att fortsätta använda olika utvärderingsinstrument för olika metoder?
- Hur sammanväger man bäst för- och nackdelar med en behandling? Vilken är summan av effekt, säkerhet och kostnader?
- Biverkningsprofilen vid flera behandlingsmetoder är otillräckligt känd.
- Vilka är skillnaderna för patienten ur psykologisk synvinkel mellan att behandla varje dag under lång tid och att behandla vid ett enda tillfälle (t ex läkemedel jämfört med kirurgi)?
- Hur bör olika behandlingsmetoder positioneras i förhållande till varandra?
- Vilken betydelse har senare års organisationsförändringar i vården haft för patienter med BPH?
- Vi har behov av större oberoende centra med forskningsvana som kan lägga upp, genomföra och utvärdera studier för att bedöma nya metoder – konservativa såväl som invasiva.

Tillämpning av resultat från studier i den kliniska vardagen

De i kliniska studier använda inklusions- och exklusionskriterierna gör att bara en viss subpopulation av en större patientgrupp kan komma ifråga för deltagande. Det är alltså inte säkert att utfallet av studien är direkt överförbar på den större, och delvis annorlunda patientpopulationen som utgör målgrupp för behandlingen i den kliniska vardagen. Vilka skillnaderna är i utfall av behandling och uppträdande av biverkningar är oftast inte känt, men skulle behöva belysas.

Behov av fler välgjorda head-to-headstudier

Det råder en stor brist på välgjorda head-to-headstudier där man jämför effektivitet och säkerhet av olika läkemedel i ekvipotenta doser.

Behov av fler kvalitativa studier

Kvalitativa studier saknas nästan helt inom det här området, och det samma gäller väl genomförda vård- och omvårdnadsstudier. Patienternas bedömning av sitt tillstånd, t ex inkontinens, sexuella funktionsrubbingar och sociala konsekvenser behöver studeras ytterligare.

Hur kan man identifiera ”responders”?

Inte sällan är kriterierna för ett tillfredsställande svar på behandling inte definierat i förväg, utan blir istället en tolkningsfråga när behandlingsresultatet är känt. Detta är naturligtvis otillfredsställande. För t ex IPSS skulle man som inom andra områden ange en reduktion med minst 50 procent som ett kriterium för en responder och som en skärpning av IPSS i kombination med andra utfallsmått.

Utveckling av värderingsinstrument

I valet mellan patofysiologi/sjukdom och konsekvenser har det vid val av behandling varit enklare att utgå från patientens symtom och besvär, och en symtombaserad behandlingstradition har därför med tiden utvecklats. Vi har inte i samma takt skaffat en tillräckligt solid patofysiologisk bas som grund för våra kliniska ställningstaganden, utan begränsat oss till att utesluta malignitet samt påvisa närvaro av förstoring med obstruktion som uttryck för BPH innan vi har rekommenderat behandling alternativt exspektans. En sådan tydlig inriktning på symtom som grund för behandling kan på sikt äventyra våra möjligheter att komma längre i förståelsen av sjukdomen och därmed förlora möjligheter till framsteg gällande nya möjliga behandlingsformer. När vi nu utvärderar effekten av t ex alfablockerande läkemedel är det nästan uteslutande symtombilden speglad med IPSS som används som utfallsmått, ofta kompletterad med maximal urinflödes hastighet. Vid invasiv och minimalinvasiv behandling ingår oftast också urodynamiska mätningar, prostatastorlek och andra försök till objektiva mätningar som utfallsmått. Hur ska vi på ett meningsfullt sätt kunna jämföra effekterna av olika sorters behandling om vi inte använder samma metoder för att utvärdera effekterna? Man bör dessutom alltid ha med sociala och ekonomiska utfallsmått när det är möjligt.

Vi lever alltså med betydande kunskapsluckor och med det ett stort behov av ytterligare forskning med det tydliga målet att kartlägga både orsak och verkan (exempel patofysiologi plus symtom). När det gäller kartläggning av konsekvenser räcker det inte med en symtomskala och besvärfråga, som t ex IPSS, utan vi behöver också ha kunskap om förekomst av inkontinens, sexuella funktionsrubbnings och sociala konsekvenser som t ex rör partnerns och familjens situation samt förstås också

belysa ekonomiska frågor. Inom alla dessa områden råder en förvånande kunskapsbrist idag och forskningsbehovet är alltså även här stort.

Värdering av för- och nackdelar med en behandling

Vilka metoder är bäst när man lägger samman för- och nackdelar med behandlingen? Hur ska man väga biverkningar av behandlingen mot t ex graden av symtomförbättring? Hur många poängs reduktion i IPSS krävs för att man ska tycka att det väger upp den ortostatism eller sexuella dysfunktion som för en viss patient följde med behandlingen som en biverkan? Om symtomförbättringen är viktigast – till vilken kostnadsnivå gäller den värderingen? Här saknas kunskap som är viktig för såväl patient som vårdgivare för att rätt kunna värdera olika behandlingsmetoder.

Biverkningar behöver studeras mer

För att beskriva önskade effekter av olika behandlingar skulle vi behöva ett standardiserat sätt att beskriva t ex biverkningar. Något sådant instrument förfogar vi inte över idag, och det gör att kunskapsläget om biverkningar av behandling inte är tillfredsställande. Till detta kommer förstås att biverkningar mycket sällan utgör ett primärt utfallsmått i studierna.

För vissa ofta använda behandlingar med potentiellt allvarliga biverkningar saknas helt eller nästan helt kunskaper om biverkningar. Det gäller t ex incidensen av kliniskt manifest venös tromboembolism vid minimalinvasiv behandling. Här finns ett omfattande arbete att göra, gärna på därför ägnade stora centra med tillgång till tillräckligt patientunderlag.

Läkemedelsbehandling jämfört med kirurgi

Vilken är den psykologiska innebörden för patienten av att medicinera varje dag för sina BPH-relaterade besvär jämfört med att genomgå en mer definitiv invasiv eller minimalinvasiv behandling vid ett enda tillfälle? Man kan inte utesluta att det är mer belastande att varje dag påminnas om sin sjukdom än alternativet, och detta är något som också borde belysas.

Val av behandlingssteg

När ska aktiv behandling rekommenderas och vilken metod eller vilka metoder ska man välja i första hand? Om den initiala behandlingen inte har avsedd effekt, när ska man avbryta alternativt komplettera med annan metod? Vilken grad av sjukdom, symtom och besvär kvalificerar för annan behandling initialt? Är sjukdomen lättare att komma till rätta med om man siktar på mer definitiv behandling tidigt – ska man tidigarelägga invasiva och minimalinvasiva metoder i förhållande till det som nu görs? Det är alltså inte självklart att successionen ska stavas exspektans–läkemedel–minimalinvasiv–invasiv behandling. Det motiverar i sig ytterligare studier.

Effekten av vårdens organisation på behandlingen av patienter med BPH

Vi behöver samtidigt få mer kunskap om den påverkan som organisationsförändringar i vården har kommit att innebära för behandlingen av patienter med LUTS som beror på BPH under senare år.

Behov av oberoende forskningsenheter

Vi har behov av större, oberoende centra med forskningsvana som kan lägga upp, genomföra och utvärdera studier för att bedöma nya metoder. Det finns anledning att tro att kommersiella intressen medvetet eller omedvetet vägts in i de flesta behandlingsstudier som inkluderats i den här genomförda litteraturgenomgången. Vi vet inte hur utfallet hade sett ut om studierna helt och hållet hade genomförts av garanterat oberoende forskargrupper, men det vore önskvärt att samhället finansierade en sådan klinisk forskningsverksamhet. Den typ av oberoende explorativa kliniska och experimentella studier som här efterlyses är svåra att genomföra, inte minst av ekonomiska skäl. En omprioritering skulle alltså troligen starkt gynna omhändertagandet av denna mycket stora grupp av äldre män.

Referenser

1. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jt, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasterid and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:2387-98.
2. Taylor J, Harrison SC, Assassa RP, McGrother CW; Leicestershire MRC Incontinence Study Group. The pattern and progression of lower urinary tract symptoms after transurethral prostatectomy compared with those seen in the general population. *Eur Urol* 2007;51:1023-9; discussion 1029-30.

10. Ordlista

Ablation	<i>Ablatio</i> föra bort, avlägsnande av vävnad genom olika typer av operativa ingrepp
Abortiv	<i>Aboriri</i> försvinna, hejdad i sin utveckling
Adenom	<i>Aden</i> körtel, <i>om</i> svulst, godartad körtelsvulst, här i prostatan
Anamnes	Patientens egen redogörelse för sin sjukdom och dess förebud
Androgen	<i>Andro</i> mans-, <i>gennan</i> alstra, som har förmanligande verkan
Anestetika	<i>An</i> icke, <i>aisthesis</i> känsel, bedövningsmedel
Antikolinergika	Medel som dämpar eller blockerar effekten av acetylkolin, med hämmande verkan på bl a magsäcks- och tarmväggsrörelserna och blåsans tömningsimpulser
Antimuskarin	<i>Musca</i> fluga, muskarin är en giftig alkaloid som finns i vissa flugsvampar och som har kolinerg effekt. Antimuskarina läkemedel motverkar effekten av muskarin
Apexresektion	<i>Apex</i> spets, här avlägsnande av spetsen på prostatan som kan orsaka avflödes hinder
Apoptos-dysfunktion	<i>Apoptos</i> celldöd. Prostatavävnadens tillväxt beror på att celldöden inte är i balans med nybildningen av celler

Artefakt	<i>Ars</i> konst, <i>facere</i> göra, konstgjord produkt, här t ex mätapparatur som konstruerar en kurva eller beräknar ett värde. Mätvärdena kan bli felaktiga pga en störning i mätsituationen eller fel på mätutrustningen
Asteni	Kraftlöshet
Atoxisk	<i>A</i> inte, <i>toxicon</i> pilgift, inte giftig
Bakteriuri	Förekomst av bakterier i urinen
Baselinedata	Utgångsvärdena för de olika grupperna i en studie. Det är önskvärt att grupperna inte är för olika när studien börjar
Benign	Godartad (förändring), här en tillväxt av prostatan som inte beror på en elakartad tumör (cancer)
B-sitosterol	En fytosterol, som utvinns ur växter och vars kemiska struktur liknar kolesterol. Den används som örtmedicin vid luts och finns i t ex amerikansk dvärgpalm, pekanötter, avocado, pumpafrön och sojabönor
Bias	Systematisk snedvridning av de rapporterade resultaten från studier som kan ha många olika orsaker
Biopsi	<i>Bios</i> liv, <i>opsis</i> syn, mikroskopisk undersökning av delar tagna från levande vävnad
Blåsdivertikel	<i>Kongenital</i> (medfödd) svaghet och utbuktning av blåsväggen
Blåshalsskleros	Skrumpnande processer eller förtvining hos blåshalskörteln (prostatan), varvid urinröret förträngs med försvårad tömning av blåsan som följd

Blåsten	Bildning av fasta kroppar, ”stenar”, primärt i urinblåsan
Blåstamponad	Tillstånd som innebär att urinblåsan vid prostata-operation fylls med (tamponeras med) levrat blod pga kraftig blödning
BOO	<i>Bladder outlet obstruction</i> , avflödeshinder i urinröret
Botulinumtoxin	Giftig substans som kan bildas i kött och fisk och som kan ge muskelförlamningar
BPE	<i>Benign prostatic enlargement</i> , godartad prostataförstoring konstaterad med rektalpalpation eller uppmätt med transrektalt ultraljud
BPH	<i>Benign prostatic hyperplasia</i> , den histologiskt påvisade diagnosen av godartad prostataförstoring
BII	<i>Bph impact index</i> , ett frågeformulär som mäter symtom, besvär och livskvalitet
BPO	<i>Benign prostatic obstruction</i> , avflödeshinder i urinröret pga godartad prostataförstoring
Bradykardi	<i>Brady</i> långsam, <i>cardia</i> hjärta, långsam hjärtverksamhet. Motsats: takykardi
Cernitin	Alternativt cernitol, ett naturläkemedel som består av pollenextrakt och som används vid prostatabesvär
Ch	<i>Charrière</i> , måttenhet för kateterstorlek. Antalet ch motsvarar kateterns omkrets i mm
Compliance	<i>Följsamhet</i> , att patient följer ordination av t ex intag av läkemedel

Cystometri	<i>Cysto</i> blåsa, <i>metri</i> mätning, mätning av urinblåsans inre volym och tryck
Cystoskopi	<i>Cysto</i> blåsa, <i>skopein</i> betrakta, betraktande av urinblåsans inre med hjälp av ett rör eller kateterformat instrument
Degenerativ	Nedbrytande
Denervering	Process som innebär att nervförsörjningen till en kroppsdel hindras
Detrusor	Detrusormuskeln – den glatta muskulatur som ingår i urinblåsans vägg och som medverkar vid dess tömning
Diatermi	Behandlingsmetod som innebär att man värmer upp kroppsvävnad med hjälp av en växelström av hög frekvens
Differential-diagnoser	Diagnoser som innebär andra tänkbara orsaker till besvär
Dilatera	Vidga
Distal	Bortre, belägen bort från en utgångspunkt
Dysuri	<i>Dys</i> svår, dålig, <i>ouron</i> urin, svårighet att tömma blåsan
Diures	Urinutsöndring
Dubbelblind studie	Studie där både försöksledaren och försökspersonen är ovetande om vilken behandling som ges. Avsikten är att undvika bias, en systematisk snedvridning av resultatet
ED	Erektile dysfunktion, erektionssvårighet

EjD	Ejakulatorisk dysfunktion, minskad eller upphävd förmåga att ejakulera (sädesvätskan)
Ektomi	<i>Ek</i> ut, <i>tome</i> snitt, operativt avlägsnande eller bortskärande av organ eller organdel
Enukleation, enukleera	<i>Nukleus</i> kärna, att operera bort det inre av en vävnad, gröpa ur, i detta fall prostatan
Erekttil dysfunktion	Se ED
Etiologi	<i>Aetio-</i> orsaks- <i>logos</i> lära, läran om sjukdomars orsak
Extirpera	<i>Ex</i> från, ur, <i>stirpatio</i> stam, rot, operativt fullständigt avlägsnande av ett organ eller en kroppsdel
Fibrinolys	<i>Fibra</i> växt- eller rottråd, <i>lysis</i> lösning, fibrin är ett trådformigt protein som bildas i blodvätskan, fibrinolys är den enzympåverkade upplösningen av fibrinogen, (t ex i en blodpropp)
Flebografi	<i>Phleps</i> blodåder, <i>graphia</i> , bild, kontraströntgenundersökning av en eller flera vener
Fragmentera	<i>Frangere</i> bryta, dela upp i bitar, sönderdela
Fytoterapi	<i>Fyto-</i> ört, behandling med ört- och växtextrakt, en behandlingsmetod inom den komplementära medicinen
Generika	<i>Genus</i> kön, art, sort, slag, läkemedel av samma slag
Head-to-headstudie	Studie där t ex två läkemedel med samma syfte jämförs, används istället för en placebokontrollerad studie (där en överksam substans ges till kontrollgruppen) i fall detta inte är lämpligt

Hematuri	Förekomsten av blodkroppar (i första hand röda blodkroppar) i urinen
Hemolys	<i>Haima</i> blod, <i>olysis</i> upplösning (av de röda blodkropparna)
Histologi	<i>Histos</i> väv, <i>logos</i> kunskap, vävnadslära, läran om de levande vävnaderna, används i första hand om mikroskopisk anatomi
Hyperinsulinemi	<i>Hyper</i> över, abnorm ökning av insulinproduktionen från bukspottskörteln
Hypertermi	<i>Hyper</i> över, <i>therme</i> värme, förhöjd kroppstemperatur
Hypo- eller Akontraktilitet	<i>Hypo</i> under, underfunktion eller avsaknad av sammandragningsfunktion, i detta fall av urinblåsan
Hypotension	<i>Hypo</i> under, <i>tendere</i> spänna, lågt blodtryck
Hypoton	<i>Hypo</i> under, <i>tonos</i> spänning, (lösning) med låg jonkoncentration och lägre osmotiskt tryck
IIEF-5	Frågeformulär för bedömning av erektil funktion, med 5 frågor som vardera kan ge 5 poäng. Poängtalet kan därmed variera från 0–25, där 0 är bäst och 25 sämst.
IPSS	<i>International prostate symptom score</i> , en skala för bedömning av symtom från de nedre urinvägarna med 7 frågor, där varje fråga kan ge 0–5 poäng, således maximalt 35 poäng. Formuläret kompletteras oftast med en besvärfråga, från 0–6 poäng
Idiopatisk	<i>Idio</i> - egen, sjukdom eller besvär av okänt ursprung som verkar ha uppstått av sig själv

Intention-to-treat	Analysmetod av studier där grupperna analyseras enligt den ursprungliga grupptilldelningen oavsett om en annan behandling sedan givits
Intermittent	<i>Inter</i> mellan, återkommande med repetitiva mönster, periodisk
Interstitiell	<i>Inter-</i> mellan, som avser eller hör till mellanrum, t ex om vävnad
Intracellulär	<i>Intra</i> inom, inne i cellen
Intramural	<i>Intra</i> inom, innanför, inom väggen, t ex en tumör i blåsväggen
Intravasal	<i>Vasalis</i> vas, kärl, belägen inne i ett blodkärl
Intravesikala	<i>Vesicula</i> , liten blåsa, inom blåsan
Invasiv tumör	<i>Invadere</i> , tränga in, tumör som tränger in i normal vävnad
Invasiv undersökning	Undersökning där man med instrument tränger in i patientens kropp
Irreversibel	<i>In-</i> o-, <i>re-</i> åter-, <i>vertere</i> vända, oomvändbar, som ej går tillbaka, beständig
Irrigation	<i>In-</i> in-, <i>rigare</i> vattna, sköljning eller spolning (av en hålighet eller såryta)
Isoton	<i>Iso-</i> samma, lika, <i>tonus</i> spänning, isoton, som har samma spänning, en isoton koksaltlösning har samma osmotiska tryck som blod och är att föredra som spolvätska vid prostataoperationer

KAD	<i>Cathéter à demeure</i> , kvarkateter, kvarliggande kateter för tömning av urinblåsan
Katet(e)risering	Införa en kateter, här i urinröret
Kavitet	<i>Cavus</i> ihålig, håla, hålighet
Kohortstudie	Studie där en grupp av försökspersoner följs över tid och olika parametrar mäts med jämna mellanrum
Kollikel	Struktur i den del av urinröret som omges av prostata. Den används som riktmärke vid operationer genom urinröret för att undvika skador på knipmuskeln
Kompressiv	Sammantryckt, hoptryckt
Kontrahera	Dra ihop sig, t ex en muskel
Kontraktionskraft	Kraften i (blåsans) kontraktion, sammandragning
Kontrollerad studie	Studiedesign med en försöksgrupp och jämförelsegrupp (kontroll)
Kontrollgrupp	Utgör jämförelsegrupp i en kontrollerad studie
Konstriktiv	Tillsnörd, hopdragen, sammandragen
Kreatinin	Produkt från nedbrutet kreatinfosfat som mäts i blodet för att upptäcka nedsatt njurfunktion
KTP-laser	Laser med kalium-titanyl-fosfatkristall (ktp) som producerar en grön ljusstråle (våglängd: 532 nm)
Kvarkateter	Kateter som sätts in för att tömma urinblåsan och som får ligga kvar kortare eller längre tid

Laparoskopi	<i>Laparo</i> flank, buk, <i>skopein</i> betrakta, metod att genom bukväggen med ett endoskop undersöka bukhålans organ
Lateral	<i>Latis</i> sida, belägen åt eller vid sidan, ej i mitten, motsats medial
Libido	Begär, lust, oftast avses sexualdrift
LinPURR	<i>Linear passive urethral resistance relation</i> en metod för att uppskatta motståndet i urinröret
Lobus tertius	”Den tredje fliken” prostatans tredje lob som vanligen sticker rätt upp i urinblåsan
Lumen	Ljuspunkt ljusöppning, hål, hålighet eller kanal i organ, t ex blodkärl eller utförsgångar
LUTD	<i>Lower urinary tract disease</i> , sjukdom i de nedre urinvägarna
LUTS	<i>Lower urinary tract symptoms</i> , besvär och symtom från de nedre urinvägarna
Lädera, ledera	Skada, sår
Metabola syndromet	Samlingsnamn för riskfaktorer som kan leda till diabetes och hjärt-kärlsjukdomar, såsom hjärtinfarkt och stroke
Miktion	Urinering, urinavgång
Mukosa	<i>Mucus</i> slem, slemhinna
Nekros	Död, t ex vävnadsnekros, vävnadsdöd

Neurogen	Som utgår från eller sammanhänger med nervsystemet
Njurinsufficiens	Kronisk njursvikt, innebär att njurarnas funktion inte är tillräcklig
Nykturi	<i>Nyx</i> natt, <i>ouros</i> urin, (eller nokturi) behov av att kasta vatten om natten
Obstruktion	Hinder, blockering, här av urinflödet i blåsan och urinröret
Palliativ	Behandling som avser att ge lindring utan att häva sjukdomsorsaken
Patogenes	<i>Pathos</i> , lidande, <i>genes</i> skapelse, uppkomst och utveckling av en sjukdom
Patofysiologi	<i>Pathos</i> lidande, <i>physis</i> natur, <i>logos</i> lära, läran om livsfunktionerna under sjukdom
Patologi	<i>Pathos</i> lidande, <i>logos</i> lära, läran om sjukdomar och hur de diagnostiseras genom analys av molekyler, celler, vävnader och organ
Peroperativ	<i>Per-</i> genom, under operation
Perioperativ	<i>Peri-</i> kring, omkring, runtom operation
Polyuri	<i>Poly</i> många, ovanligt riklig urinavsöndring
Powerberäkning	Beräkning av statistisk styrka, vilket innebär att beräkna hur många försökspersoner som krävs under antagandet om olika effektskillnader och fördelningar
Prob	Sond, t ex vid ultraljudsundersökning

PSA	Prostata specifikt antigen, vars mängd i serum ökar vid en förstoring av prostata
Prostata	Blåshalskörtel, den körtel som ligger vid urinblåsan och omsluter den innersta delen av urinröret hos män
Protrusion	Framskjutning, framdrivning
Rektalpalpation	<i>Rektum</i> ändtarm, <i>palpare</i> känna efter, manuell undersökning av ändtarmen och området däromkring, t ex prostata
Retrograd ejakulation	<i>Retro</i> bakåt <i>grad</i> steg, en ejakulation som går bakåt och inte ut genom urinröret, en vanlig biverkan efter prostataoperationer
Resecera, resekera	<i>Resectio</i> skära av (eller bort), avskärande eller avlägsnande av en organdel
Resektoskop	<i>Skopein</i> titta, instrument som används vid prostataoperationer
Residualurin	Se resturin
Resorption	<i>Resorptio</i> återsuga, processer där vätskor och substanser (i regel med enzymatisk nedbrytning) avlägsnas från kroppsvävnad till blod och lymfa
Resturin	Den urin som blir kvar i urinblåsan efter urinering
Retention	<i>Retinere</i> hålla tillbaka, tillbakadragande, kvarhållande t ex av urin
SPI	<i>Symptom problem index</i> , ett formulär för att mäta symtom, besvär och livskvalitet

Sf-36	<i>Short form-36 health survey</i> , ett formulär som mäter livskvalitet och består av åtta domäner
Sagittalplan	<i>Sagitta</i> pil, en riktning eller ett tänkt plan som fram- eller bakifrån skär genom kroppen i hela dess längd
Serenoa repens	<i>Serenoa</i> , sågpalmettosläktet av palmträd. Ur växten utvinns naturläkemedel mot prostatabesvär
Sfinkterskada	<i>Sphinkter</i> tillsnörare, ringmuskel som stänger en öppning, här den muskel som styr urinflödet
Skleros	<i>Skler</i> hård, <i>os</i> tillstånd, förhårdning eller förtätning i vävnader eller organ genom ökad bindvävsinlagring och förkalkning
Suprapubisk	<i>Supra</i> ovanför, <i>os pubes</i> , blygdbenet, ovanför blygdbenet
Tidsmiktion	Urinering med tidtagning, en metod för att mäta urinflödet hos patienter med misstänkt avflödeshinder
Transrektalt	<i>Trans</i> genom, <i>rectum</i> ändtarm, genom ändtarmen, t ex rörande undersökning
Transuretral	<i>Trans</i> genom, <i>ourethra</i> urinrör, genom urinröret
Transversalplan	<i>Trans</i> genom, <i>vertebra</i> vända, tvärgående, ett tänkt plan som går tvärs genom kroppen, parallellt med golvet hos en stående person
Trofisk	Som avser eller hör samman med tillväxten eller näringstillståndet hos celler och vävnader
TRUL	Transrektalt ultraljud

Trängningsinkontinens	Ett symtom som innebär ett mycket starkt behov av att urinera, ofta beroende på en överaktiv blåsa
TUIP	Transuretral incision (insnitt) av prostata
TUMT	Transuretral mikrovågsbehandling av prostata
TURP	Transuretral resektion av prostata, ett kirurgiskt ingrepp som innebär att prostatavävnaden tas bort via urinröret
TUVP	Transuretral vaporisation (förångning) av prostata
Urea	Urinämne, den dominerande nedbrytningsprodukten vid förbränningen i kroppen av kvävehaltiga föreningar, framför allt aminosyror
”Urge”	Se trängningsinkontinens
Uretrastriktur	<i>Stricture</i> tillsnörning, urinrörsförträngning, en sen komplikation till skada i urinrörsslemhinnan
Uretrotomi (enligt otis)	Ett snitt som skärs längs med urinröret med ett knivliknande instrument för att vidga detta och därmed minska risken för att urinröret skadas av resektoskopet, det instrument som förs in genom urinröret t ex vid transuretral resektion
Urtica	Örtextrakt ur brännässla, ett naturläkemedel mot prostatabesvär
Urinvägs-konkrement	<i>Con med, crementum</i> växa, avlagring av fast saltartad substans i kroppshåligheter, här njursten

Urodynamik	Undersökning av krafter vid urinering, t ex mätning av blåstrycket och styrkan av motståndet i ett eventuellt flödeshinder
Urogenital	Som hör till eller avser både urinorganen och könsorganen
Vaporisation	<i>Vapor</i> ånga, förångning, här operationsmetod där prostatavävnaden av den alstrade värmen förångas
VTE	Venös tromboembolism, <i>trombo</i> klump, <i>embolus</i> propp, blodpropp i venerna, en komplikation som kan uppstå efter operativa ingrepp

11. Projektgrupp och externa granskare, bindningar och jäv

Projektgrupp

Anders Spångberg (ordförande)

Med dr, Urologiska kliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset, Linköping

Christer Ahlstrand

Med dr, Överläkare, Urologiska kliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset, Linköping

David Bergqvist

Professor i kärllkirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Helena Dahlgren (projektledare fr o m juni 2009)

SBU, Stockholm

Peter Ekman

Professor i urologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Magnus Fall

Professor, Institutionen för kliniska vetenskaper, Avd för urologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Bo Freyschuss (projektledare t o m maj 2009)

Docent, Amgen, Solna

Kerstin Hagenfeldt

Professor, fd överläkare, Kvinnokliniken, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Hans Hedelin

Professor, FoU centrum, Kärnsjukhuset, Skövde

Kickan Håkanson (projektassistent)

SBU, Stockholm

Jonas Lindblom (informatiker)

SBU, Stockholm

Lars Malmberg

Med dr, Överläkare, Urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus,
Malmö–Lund

Lars-Åke Marké (hälsoekonom)

SBU, Stockholm

Anders Mattiasson

Professor, Urologiska kliniken, Skånes universitetssjukhus i Malmö

Ulla Molander

Docent, överläkare, Geriatriska kliniken, SU/Sahlgrenska universitets-
sjukhuset, Göteborg

Leif Rentzhog

Docent, fd överläkare, Urologiska kliniken, Sundsvalls sjukhus

Robert Svartholm

Distriktsläkare, specialist i allmänmedicin, Björknäs vårdcentral, Boden

Johan Teiler

Med kand, Stockholm

Johan Wallin (biträdande projektledare fr o m juni 2009)

SBU, Stockholm

Övriga medverkande

Med kand *Louise Emilsson*, med kand *Anna Falk*, med kand *Amelie Frie*, med kand *Hannes Laaksonen*, med kand *Karin Sundström*, med kand *Sayid Zomorodi*

Externa granskare

Jan-Erik Johansson

Professor i urologi, Universitetssjukhuset i Örebro

Ralph Peekar

Professor, Avdelningen för urologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs Universitet

Anders Rane

Professor i klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Nils Rodhe

Distriktsläkare, Centrum för Klinisk Forskning, Dalarna

Trygve Talseth

Överläkare, sektionen för rekonstruktiv urologi och neurourologi, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Norge

Bindningar och jäv

SBU kräver att alla som deltar i projektgrupper lämnar skriftliga deklARATIONER avseende potentiella bindningar eller jäv. Sådana intressekonflikter kan föreligga om medlem i gruppen får ekonomisk ersättning från part med intressen i vad gruppen kommit fram till. Gruppens ordförande och SBU tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av kunskapsunderlaget och ger vid behov förslag till åtgärder.

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att jäv inte föreligger.

Rapporter publicerade av SBU

Gula rapporter (2005–2011)

Godartad prostataförstoring med avflödes hinder (2011), nr 209
Medicinska och psykologiska metoder för att förebygga sexuella övergrepp mot barn (2011), nr 207
Blödande magsår (2011), nr 206
Tandförluster (2010), nr 204
Rotfyllning (2010), nr 203
Program för att förebygga psykisk ohälsa hos barn (2010), nr 202
Mat vid diabetes (2010), nr 201
Antibiotikaprofylax vid kirurgiska ingrepp (2010), nr 200
Behandling av sömnbesvär hos vuxna (2010), nr 199
Rehabilitering vid långvarig smärta (2010), nr 198
Triage och flödesprocesser på akutmottagningen (2010), nr 197
Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes (2009), nr 196
Patientutbildning vid diabetes (2009), nr 195
Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling (2009), nr 194
Äldres läkemedelsanvändning – hur kan den förbättras? (2009), nr 193
Transkraniell magnetstimulering (Uppdatering av Kapitel 8 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 192. <i>Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se</i>
Vacciner till barn – skyddseffekt och biverkningar (2009), nr 191
Öppenvinkelglaukom (grön starr) – diagnostik, uppföljning och behandling (2008), nr 190
Rörbehandling vid inflammation i mellanörat (2008), nr 189
Karies – diagnostik, riskbedömning och icke-invasiv behandling (2007), nr 188
Benartärsjukdom – diagnostik och behandling (2007), nr 187
Ljusterapi vid depression samt övrig behandling av årstidsbunden depression (Uppdatering av Kapitel 9 i SBU-rapport 166/2 från 2004) (2007), nr 186. <i>Publiceras endast i elektronisk version på www.sbu.se</i>
Dyspepsi och reflux (2007), nr 185
Nyttan av att berika mjöl med folsyra i syfte att minska risken för neuralrörsdefekter (2007), nr 183
Metoder för att främja fysisk aktivitet (2006), nr 181
Måttligt förhöjt blodtryck (Uppdatering av SBU-rapport 170/1 från 2004) (2007), nr 170/1U
Metoder för tidig fosterdiagnostik (2006), nr 182
Hjärnskakning – övervakning på sjukhus eller datortomografi och hemgång? (Uppdatering av rapport från 2000) (2006), nr 180
Metoder för behandling av långvarig smärta (2006), nr 177/1+2

Riskbedömningar inom psykiatri – kan våld i samhället förutsägas? (2005), nr 175
Bettavvikelser och tandreglering i ett hälsoperspektiv (2005), nr 176
Behandling av ångestsyndrom (2005), nr 171/1+2

Vita rapporter (1999–2011)

Volym och resultat (2011), nr 205
Behandling med vitamin D och kalcium (2006), nr 178
Volym och kvalitet (2005), nr 179
ADHD hos flickor (2005), nr 174
Evidensbaserad äldrevård (2003), nr 163
Rökning och ohälsa i munnen (2002), nr 157
Placebo (2000), Ges ut av Liber, nr 154
Behov av utvärdering i tandvården (2000), nr 152
Sveriges ekonomi och sjukvårdens III, Konferensrapport (2000), nr 149
Alert – Nya medicinska metoder (2000), nr 148
Barn födda efter konstgjord befruktning (IVF) (2000), nr 147
Patient–läkarrelationen (1999), Ges ut av Natur och Kultur, nr 144
Evidensbaserad omvårdnad: Behandling av patienter med schizofreni (1999), nr 4
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med depressionssjukdomar (1999), nr 3
Evidensbaserad omvårdnad: Patienter med måttligt förhöjt blodtryck (1998), nr 2
Evidensbaserad omvårdnad: Strålbehandling av patienter med cancer (1998), nr 1
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med ländryggsbesvär (1999), nr 102
Evidensbaserad sjukgymnastik: Patienter med nackbesvär (1999), nr 101

SBU Alert-rapporter (2007–2011)

Datorassisterad granskning inom mammografiscreening (CAD), nr 2011-05
Dabigatran för att förebygga stroke vid förmaksflimmer, nr 2011-04
Datortomografi för misstänkt kranskärslssjukdom, nr 2011-03
Perkutan vertebroplastik och ballongkyfoplastik vid ryggsmärta pga kotkompression som orsakats av osteoporos, nr 2011-02
Lasermedierad värmebehandling av levermetastaser, nr 2011-01
Kateterburen ablationsbehandling vid förmaksflimmer, nr 2010-06
Urinprov vid diagnostik av klamydia hos kvinnor, nr 2010-05
Hem blodtrycksmätning, nr 2010-04
Tidig och riktad ultraljudsundersökning efter fysiskt trauma, nr 2010-03
Silverförband vid behandling av kroniska sår, nr 2010-02
Cilostazol vid behandling av fönstertittarsjuka (claudicatio intermittens), nr 2010-01
Datorstödd träning för barn med ADHD, nr 2009-05
Dopaminerga medel vid restless legs syndrome, nr 2009-04
Laser vid avlägsnande av karies, nr 2009-03
Leukocytaferes vid inflammatorisk tarmsjukdom, främst ulcerös kolit, nr 2009-02

Kylbehandling av nyfödda barn som drabbats av allvarlig syrebrist under förlossningen, nr 2009-01
Mätning av kväveoxid i utandningsluft vid astma, nr 2008-05
Screening för bukaortaanerysm, nr 2008-04
Ranibizumab för behandling av åldersförändringar i näthinnans gula fläck, nr 2008-03
EEG-baserad anestesiidjupsmåtorering, nr 2008-02
Allmän barnvaccination mot HPV 16 och 18 i syfte att förebygga livmoderhalscancer, nr 2008-01
Självtestning och egenvård vid användning av blodproppsförebyggande läkemedel, nr 2007-05
Operation vid brytningsfel i ögat, nr 2007-04
Datorbaserad kognitiv beteendeterapi vid ångestsyndrom eller depression, nr 2007-03
Perkutan vertebroplastik vid svår ryggsmärta pga kotkompression, nr 2007-02
Pacemaker för synkronisering av hjärtkamrarnas rytm (CRT) vid kronisk hjärtsvikt, nr 2007-01

Rapporter på engelska (2001–2011)

Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease, no 208E
Dementia (2008), three volumes, no 172E
Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (2007), no 184E
Interventions to Prevent Obesity (2005), no 173E
Moderately Elevated Blood Pressure (2004), Volume 2, no 170/2
Sickness Absence – Causes, Consequences, and Physicians' Sickness Certification Practice, Scandinavian Journal of Public Health, Suppl 63 (2004), no 167/suppl
Radiotherapy for Cancer (2003), Volume 2, no 162/2
Treating and Preventing Obesity (2003), no 160E
Treating Alcohol and Drug Abuse (2003), no 156E
Evidence Based Nursing: Caring for Persons with Schizophrenia (1999/2001), no 4E
Chemotherapy for Cancer (2001), Volume 2, no 155/2