



## Innehållsförteckning

Inledning	Sid. 1
Symtomgivande benign prostatahyperplasi (BPH)	2-3
Komplikationer till godartad prostataförstoring	3
Diagnostik av "symtomgivande BPH"	4-6
Kompletterande utredning	7-8
Remiss till urolog-/kirurg	8
Behandling	8-10
Högteknologiska behandlingsalternativ	11
Algoritm - Utredning och behandling av män med nedre urinvägssymtom - LUTS	12-13
Skattningsskala (I-PSS)	14

### *Regionalt prostataråd för Uppsala-Örebro regionen:*

Leif Borck, Eskilstuna  
Einar Brekkan, Uppsala (sammanställande)  
Karl Dahlgren, Falun  
Thore Eklund, Västerås  
Bruno Larsson, Kristinehamn  
Arvid Lewenhaupt, Mora  
Torsten Lindeborg, Eskilstuna  
Eva Myllykoski, Sandviken  
Jörgen Pedersen, Örebro  
Stig Süsskind, Hudiksvall

Regionalt prostataråd för Uppsala-Örebro regionen vill tacka Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB för stöd vid utarbetande och tryckning av detta vårdprogram.

## Inledning

Under de sista 10 åren har vi gjort stora framsteg när det gäller förståelse av de miktionsbesvär som drabbar äldre män och som kausalt relaterar till en godartad förstoring av prostata. Vi har fått en ökad kunskap om prostatahyperplasi avseende embryologi, histologi och epidemiologi.

Hur obstruktion, symtom och hyperplasi interagerar förstår vi bättre än tidigare och vi applicerar denna kunskap kliniskt. Nya behandlingsmetoder, ett annorlunda ekonomiskt klimat, bättre upplysta patienter och även självrannsakan har ytterligare bidragit till en radikal revision av tidigare handlande när det gäller denna vanliga åkomma.

Behovet av integrerade och definierade utrednings- och behandlingsprinciper är stort och detta dokument skall ses som riktlinjer eller antydan till vårdprogram för omhändertagande av äldre män med nedre urinvägssymtom.

### **"Vårdprogram 98"**

"Vårdprogram för symtomgivande benign prostatahyperplasi" tillkom 1993. Det var det första dokumentet av sitt slag och har varit vägledande för många andra vårdprogram för BPH.

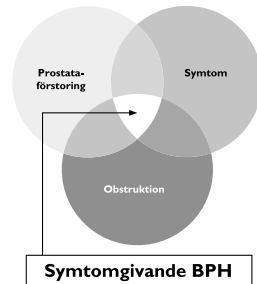
Det finns nu stort behov av att revidera detta regionala vårdprogram. Revisionen har tagit hänsyn till Socialstyrelsens "State of the Art" - dokument för BPH, tillkomst av nya läkemedel, erfarenhet och ny dokumentation som inte var tillgänglig när ursprungsdokumentet skrevs.

*Einar Brekkan*

## Symtomgivande benign prostatahyperplasi (BPH)

### Definition:

Prostataförstoring som leder till obstruktion och som i sin tur ger symtom.



### Prevalens:

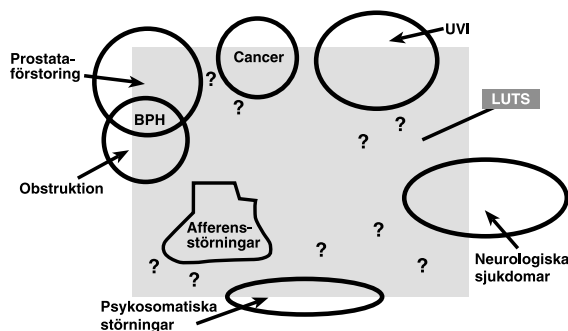
Ungefär 1/3 av män över 50 år har symtomgivande BPH som påverkar livsföringen. Prevalensen stiger med åldern.

### Incidens:

I Sverige opereras c:a 10 000 män för BPH varje år. Nästan dubbelt så många får annan behandling. Mot denna bakgrund kan vi slå fast att symtomgivande BPH är en folksjukdom.

### LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)

Symtom från nedre urinvägarna är ospecifika och inte diagnostiska för bakomliggande patologi. Vikten av korrekt diagnos är uppenbar i nedanstående diagram som är en variant av Tage Halds tre klassiska cirklar.



Patienter med:

- *urinvägsinfektion*
- *neurogen blåsrubning*
- *blåsten*
- *striktur*
- *prostatacancer*
- *symtomgivande BPH*

kan ha samma symtombild.

Det anglosaxiska begreppet "LUTS" har därför accepterats för att beskriva symtomproblematiken och ersätter "prostatism" som alltför tydligt implikerade prostata som bakomliggande orsak, när så ofta inte är fallet.

LUTS är ett stort begrepp och utredning av LUTS syftar till att definiera var patienten hamnar i ovanstående skiss. En patient med "symtomgivande BPH" har således förutom LUTS också en förstörd prostata och obstruktion. Symtomen vid BPH kan härledas till den direkta mekaniska obstruktionen (tömningssymtom) eller sekundära effekter av obstruktionen på blåsan (lagringssymtom)

## Komplikationer till godartad prostataförstoring

Indikation för behandling är i de flesta fall relativ. Man behandlar symtomgivande BPH när sjukdomen påverkar livsföring och livskvalitet.

Det är sällsynt att BPH leder till tillstånd som hotar hälsan. Mindre än 1% av patienterna utvecklar kronisk retention med njurfunktionspåverkan. Ytterligare en grupp med absolut indikation för behandling är patienter med upprepade allvarliga eller svårbehandlade infektioner. Vilka som kommer att utveckla kronisk retention med njurpåverkan inom en över-skådlig framtid kan vi inte avgöra.

Risken för denna allvarliga komplikation är så liten att man inte anser att lindrigt symtomatiska män som är utan behandling ska kontrolleras regelbundet.

### Absoluta indikationer för behandling av patienter med diagnosen "symtomatisk BPH":

- *Urinretention - KAD.*
- *Allvarliga infektioner.*
- *Blåsten och residualurin.*
- *Kronisk retention med njurpåverkan.*

Förstörd prostata, dålig stråle, LUTS och residualurin ökar risken för framtida urinretention. Ungefär 10% av symtomatiska män utan behandling utvecklar retention över en 5-års period. I en population med män i riskålder är sannolikheten för retention drygt 20% över en 20-årsperiod. Nästan hälften av dessa framtida retentioner är kopplade till någon precipiterande faktor som narkos, medicinering eller interkurrent sjukdom.

Det har visat sig att S-PSA är den starkaste enskilda prediktorn för framtida retention. Detta gäller utan förekomst av cancer. Ett S-PSA över 2,0  $\mu\text{g/l}$  motsvarar i riskhänseende en prostataförstoring på ungefär 40 ml.

## Diagnostik av "symtomgivande BPH"

### Primär - rutinmässig utredning

Alla patienter som söker med nedre urinvägsbesvär bör utredas enligt nedanstående.

- **Anamnes**  
avseende i första hand urinvägarna, tidigare ingrepp och andra åkommor som influerar ställningstagandet till behandling (operabilitet) eller sjukdomar som kan ge nedre urinvägssymtom (LUTS).
- **Miktionslistor**  
Både tidsmiktation och miktionschema (volym/frekvensschema).
- **Skattningsskala för symptom** (se nedan).
- **Status**  
inkluderande rektal undersökning av prostata och i vissa fall riktad fokal neurologisk undersökning.
- **Urinundersökning**  
U-sticka och eventuell odling, för att utesluta infektion eller hematuri.
- **S-kreatinin**
- **PSA** (se nedan).
- **Residualurin** (se nedan).

**Tidsmiktation** ersätter i öppen vård flödesmätningen som obstruktionsindikator. Patienten mäter tiden det tar att kasta den första deciliteren. Den kastade volymen bör överstiga 150 ml.

Normalt	< 12 sekunder
Grå zon	12–16 sekunder
Patologiskt	> 16 sekunder

**Patologisk tidsmiktation** innebär att patienten med ~90% sannolikhet har ett avflödeshinder.

**PSA** är en del av den primära utredningen i dag. Man detekterar fler prostatamaligniteter och fler små tumörer med PSA och palpation än med enbart palpation. Vi vet i dag att palpation inte påverkar S-PSA. PSA är inte tumörspecifikt och diskriminerar illa mellan symptomgivande BPH och cancer, särskilt om tumören är liten och lokaliserad. Rutinmässigt PSA-tagande leder till onödiga biopsier för ett antal patienter. Om detta leder till att fler patienter botas för prostatacancer vet man inte, men andelen patienter som i Sverige genomgår kurativt syftande behandling ökar. Om det finns ett terapeutiskt fönster för prostatacancer har detta störst betydelse för den yngre patienten. För att öka sensitivitet hos yngre och öka specificitet hos äldre kan man med fördel använda:

#### Åldersspecifikt S-PSA:

Ålder	S-PSA, µg/l
< 50	< 2,5
< 60	< 3,5
< 70	< 4,5
> 70	< 6,5

För att ytterligare skärpa diagnostiken och nedbringa andelen falskt positivt förhöjda S-PSA värden kan man använda sig av kvoten fritt/totalt S-PSA. Beroende på vilket kliniskt "cut-off" värde man väljer kan man spara 20-40% av biopsier utan att nämnvärt minska antalet upptäckta tumörer. Kvoten har störst betydelse för patienter i en ålder där kurativt syftande behandling kan vara aktuell (< 75 år). "Referensvärde" för kvoten > 18-21% (andel fritt PSA). De olika värdena beror på analysmetod och vald klinisk "cut-off". Kvoten används för PSA 2,5-10.

Prostatacancer är en differentialdiagnos vid LUTS hos patienter oberoende av ålder, varför det kan vara aktuellt att ta S-PSA även hos patienter som är > 75 år.

**S-PSA** är en användbar prediktor även när det gäller riskbedömning för framtida komplikationer (urinretention och TURP) till BPH. Vid värden över 2.0 µg/l är riskökningen av samma dignitet som vid en prostatavolym på 40 ml.

- Orsak till falskt förhöjt PSA:**
- Godartad prostataförstoring
  - UVI
  - Prostatit
  - Transurethral instrumentering
  - Biopsitagning
  - Invasiv behandling av prostata (TURP, TUMT).

Det tar 3-4 veckor innan man har ett bedömbart PSA efter åtgärd eller infektion.

**Palpation påverkar inte S-PSA!**

**Skattningsskala för symtom** är en del av den primära utredningen. Den "symptom score" som rekommenderas är IPSS (International Prostatic Symptom Score) Patienten svarar själv på 7 frågor rörande sina symtom. Enstaka patient kan behöva hjälp (läs eller skrivsvårigheter) men läkaren skall inte fylla i formuläret.

Skalan kan ge högst 35 poäng. Utvärderingsmässigt skiljer man på symtom som är lindriga (0-10 poäng), måttliga (11-23) och svåra (24-35 poäng). Skattningsskalan bör användas vid primär utredning och vid uppföljning av patienter som antingen får behandling eller där man avvaktar (watchful waiting = expektans). Skalan skall inte användas som isolerad diagnostik vid LUTS eftersom symtomen är helt ospecifika.

**Residualurin** har lågt prediktivt värde när det gäller behovet eller resultat av behandling, även om patienter med stor residualurin löper en större risk att utveckla retention under expektans. Vi känner inte till referensvärden för residualurin. Den varierar intraindividuell.

Om man har LUTS, infektionsproblem, blåsten eller inkontinens är en residualurin > 100 ml ett observandum.

Hos asymtomatiska patienter kan man acceptera mycket högre värden. Den dåliga reproducerbarheten begränsar starkt den diagnostiska och prognostiska nyttan av residualurin. Residualurin bör följas för de patienter som väljer expektans eller farmakologisk behandling om man vid primärutredningen har funnit en ökad residualurin. Om man kan mäta residualurin noninvasivt (ultraljud) bör det ingå rutinmässigt vid utredning av LUTS. I andra fall bör man vara liberal med att ta residualurin som del av primärutredningen. Antibiotika bör ges vid en tappning om man har misstanke om bakteriuri (nitrit, lukt eller symtom).

- |  |   |
|--|---|
| <p><b>Residualurinmätning rekommenderas vid:</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rejäl pollakisuri med trängningar.</i></li> <li>• <i>Inkontinens (speciellt nattlig sådan).</i></li> <li>• <i>Recidiverande infektioner.</i></li> <li>• <i>Subjektiv känsla av dålig tömning.</i></li> <li>• <i>Förhöjt S-kreatinin.</i></li> </ul> |
|--|---|

### Kompletterande utredning

Det finns ett antal ytterligare undersökningar som skall ses som kompletterande eftersom vi inte helt övertygande kan visa att dessa i rutinfallet bidrar till att skärpa diagnostik eller förutsäga resultat av åtgärd. Dessa begränsningar härrör från vår oförmåga att definiera referensområden för utfallet av dessa undersökningar. Dessa undersökningar kan dock ha ett klart värde när diagnosen fortfarande är oklar efter den primära utredningen eller där man planerar invasiv behandling.

**Urinflödesmätning - miktometri.** Objektivisering av flödet. Ett lågt flöde (< 10 ml/sek) är förenligt med obstruktion i 90% av fallen. Man kan vid flödemätning inte avgöra om det dåliga flödet beror på en sviktande detrusorfunktion. För denna differentialdiagnostik krävs samtidig mätning av blåstrycket (urodynamik). Flödesmätningen kommer att påvisa de patienter som har ett relativt högt flöde och som därmed bör genomgå ytterligare undersökningar eftersom patienten inte har symtomgivande BPH utan annan förklaring till LUTS. Det är mindre sannolikt att patienter med högt flöde har nytta av obstruktionslättnande åtgärder.

#### Urodynamiska mätningar

är klart indicerade vid utredning av patienter med:

- *Neurologiska sjukdomar.*
- *Diabetes mellitus.*
- *Genomgången CVL.*
- *Tidigare prostataopererade (< 2 år).*
- *Planerad invasiv behandling.*
- *Patienter med avvikande symtom eller fynd vid den primära utredningen (t.ex. dominerande trängningsbesvär, höga urinflöden).*

Generellt kan man säga att misstanke om avvikande detrusorbeteende (över- eller underaktivitet) bör leda till både cystometri och tryck/flödesstudie eftersom detta påverkar både förväntat resultat av åtgärd och valet av behandling. Rutinmässig obstruktionsdiagnostik med tryck/flödesanalys kan förbättra resultat av åtgärd vid symtomgivande obstruktion.

**Transrektalt ultraljud (TRUL).** Används för storleksbestämning, prostataanatomi (val av behandling) och för biopsitagning. Att visa en tydlig förstoring är sine qua non för diagnosen "symtomgivande BPH". Med TRUL kan vi mäta totalvolym eller adenomvolym. Volymen kan relateras till S-PSA (PSA densitet) för att uppskatta värdet av PSA värden vid övre referensgräns. Man anser att PSA densitet (S-PSA/prostatavolym) < 0,1 talar mot att det föreligger en prostatacancer.

**Urethrocystoskopi** är indicerat för att klargöra vilken typ av invasiv behandling som är lämplig för patienten. Prostatas konfiguration eller storlek kan påkalla eller kontraindicera en viss typ av operation eller behandling. TRUL ger oftast samma information. **Patient med avvikande symtom eller hematuri skall naturligtvis alltid cystoskoperas!**

**Urografi och ultraljud** njurar behöver inte göras rutinmässigt vid utredning av en vanlig LUTS-patient. Indikation för undersökning av övre urinvägar (urografi vanligtvis) är:

- Hematuri.
- Upprepade övre infektioner.
- Sänkt njurfunktion (cave kreatinin > 150 mmol/l eller diabetes).

## Remiss till urolog/kirurg

- Mycket uttalade besvär - IPSS  $\geq$  24 p.
- Cancermisstanke p.g.a. PSA eller palpation.
- Allvarliga svårbehandlade urinvägsinfektioner.
- Hematuri.
- Kronisk retention (stor residualurin eventuellt med njurfunktionspåverkan).
- Avvikande symtom/objektiva fynd - patienten har LUTS utan att ha symtomgivande BPH.

## Behandling

Asymtomatiska patienter med godartad prostataförstoring behöver inte behandlas. Patienter som har absoluta indikationer för intervention bör rekommenderas kirurgisk åtgärd. Våra kunskaper om naturalförlopp hos patienter med godartad prostatförstoring ökar. Det är otvetydigt att sjukdomen progredierar. Prostata tillväxer med ökande ålder och tillväxthastigheten minskar inte utan tenderar till att öka - speciellt hos patienter med S-PSA > 2 µg/l. Vi känner risken ganska väl för framtida komplikationer både hos asymtomatiska och hos symtomatiska män. Från populationsstudier vet vi att sjukdomen inte bara utgör ett hot för retention utan inverkar menligt på livskvalitet långt innan dess.

Alla patienter bör informeras om olika behandlingsalternativ och risker, relativ effekt och fördelar med varje alternativ. För att optimera omhändertagandet måste vi inse att det är få situationer i vår verksamhet som mer definitivt påkallar vår lagstadgade informationskyldighet för att verkligen möjliggöra för patienten att fatta ett väl grundat beslut när det gäller behandling av sin sjukdom.

### **Expektans (watchful waiting)**

Expektans kan vara ett alternativ för många patienter med symtomatisk BPH. Vi bör informera patienten om risken för retention eller kirurgi om de väljer expektans.

### **Behandling av symtomgivande BPH kan i dag delas in i:**

- **Invasiv behandling** – operation
- **Noninvasiv behandling** – medikamentell terapi
- **Minimalinvasiv behandling** – ett flertal högteknologiska alternativ som har det gemensamt att värme eller energi tillförs prostata.

### **Invasiv behandling - Kirurgi**

Kirurgi innebär att sannolikheten för förbättring är störst och att denna förbättring är störst även i jämförelse med all annan behandling. Kirurgi medför också den högsta risken för signifikanta komplikationer.

Av de patienter som opereras för symtomatisk BPH genomgår > 90% transurethral resektion av prostata (TURP). Transurethral incision av prostata (TUIP) är en mindre operation med sannolikt lika goda resultat som dock endast är tillämplig för körtlar där resektionsvikten vid en eventuell TURP är < 30 ml. TUIP kan göras polikliniskt och i lokalbedövning. Ungefär 50 % av patienter som genomgår TURP skulle vara lämpliga för TUIP. Utnyttjandet av TUIP bör öka. Öppen prostatectomi görs om körteln är mycket stor (> 100 ml). Om inte körteln är för stor kan man evaporisera prostata (TUVP). Detta innebär att man tillför hög värme och förångar (kokar bort) prostatavävnad. Fördelen är att det blöder mindre och risken för absorption av spolvätska vid operationen är mindre. Nackdelen är att vi inte vet varaktigheten av denna behandling. Operationen tar också relativt lång tid.

### **Noninvasiv behandling - Farmaka**

- **Alfa blockare.**  
Alfa-1-adrenerga receptorblockerande substanser relaxerar slät (glatt) muskulatur i blåshalsen och prostata. Detta leder till ett förbättrat flöde och en minskning av symtom. Flödesökningen och symtomminskningen är betydligt mindre än vad man kan förvänta sig efter kirurgisk behandling. Effekten av alfablokare kommer snabbt och de flesta patienter kan märka en skillnad inom 4 veckor. Prostatas storlek påverkar inte effekten av alfablokare.

Den första registrerade alfa blockaren var *terazosin*. I dag finns också *alfuzosin* och *doxazosin* registrerade. Det föreligger inga säkra kliniska skillnader mellan de olika alfablokarna även om ortostatism verkar vara ett mindre problem för alfuzosinpatienter än för de andra alfablokare. Bieffekter av alfablokare inkluderar nästäppa, yrsel, trötthet och huvudvärk. Bieffekter uppträder mest i början av behandlingen. Dessa bieffekter försvinner vid utsättande av preparatet. Det finns lång-

tidsdata från öppna studier som visar bibehållen effekt av alfablockare upp till 4 år. I många långtidsstudier är antalet utvärderbara patienter lågt vilket försvårar analysen av varaktighet av behandlingen. Vi har i ännu ingen dokumentation som tyder på att alfa blockare minskar risken för komplikationer till sjukdomen eller att de minskar sannolikheten för att patienten kommer att behöva framtida kirurgi.

- **Finasterid**

är en 5- $\alpha$  reduktasinhibitor som intracellulärt i prostatacellen blockerar omvandlingen av testosteron till dihydrotestosteron (DHT), den för prostatatillväxt mest potenta steroiden. Finasterid minskar prostatas volym framförallt i "transition zone" vilken omger urinröret. Detta leder till ett förbättrat urinflöde och minskade symtom. Flödesökningen och symtomminskningen är betydligt mindre än vad man kan förvänta sig efter kirurgisk behandling. Finasterid är lämpligt till patienter med en palpabel förstoring av körteln eller vid en volym > 40 ml mätt med transrektalt ultraljud. Om man inte har prostatavolym kan man använda S-PSA för att öka sannolikhet för behandlingsrespons. Förväntad respons vid S-PSA > 2  $\mu\text{g/l}$  är den samma som vid prostatavolym 40 ml.

Effekten är påvisbar inom 2 månader men behandlingen bör utsträckas till 6 månader innan slutgiltig bedömning av effekten sker. Biverkningarna som kan uppstå är minskad libido, erektionstörning och minskad ejakulatvolym. Biverkningarna upphör om preparatet utsättes och är oftast övergående vid fortsatt behandling.

**Behandling med finasterid sänker S-PSA till ca hälften av ursprungsvärdet till vilket hänsyn bör tas vid regelbunden kontroll av PSA (se faktaruta om S-PSA).** Finasteridbehandlingen minskar inte tillförlitligheten av prostatacancer-diagnostik, ej heller påverkas kvoten mellan fritt och totalt PSA. Långtidsstudier har visat att effekten bibehålls och att någon tillväxt av prostata ej sker vid kontinuerlig behandling. Man har också visat att finasterid minskar risken för urinretention och behovet av prostataoperation med mer än 50% (över 4 år).

**Operativ behandling av BPH:**

- TURP - transurethral resektion.
- TUIP - transurethral incision.
- TUVF - transurethral evaporisering av prostata.

TUIP har den lägsta komplikationsrisken. Detta gäller särskilt ejakulationsstörningar där man vid TURP och öppen prostatectomi får retrograd ejakulation i nästan 100% av fallen men vid TUIP < 10%. Detta kan vara speciellt viktigt för den lite yngre patienten.

**Kirurgi är förstahandsalternativ om patienten presenterar med någon av komplikationerna till sjukdomen (retention, överflödesinkontinens eller infravesikal njurfunktionspåvekan).**

### Högteknologiska behandlingsalternativ

#### **Minimalinvasiv behandling**

Sedan ett tiotal år tillbaka finns ett antal högteknologiska alternativ vid invasiv behandling av BPH:

- **TUMT (tranurethral microwave treatment)**  
Denna behandling har funnits i ca tio år, resultaten vid långtidsuppföljning i selekterade serier är närmast att jämföra med farmakologisk behandling.
- **Behandling med radiovågor (TUNA-transurethral needle ablation)**  
har visat sig lovande åtminstone i det korta perspektivet med kraftiga förbättringar av såväl flöde som symtomscore.
- **Laserbehandling**  
ex. VLAP och TULIP samt fokuserat ultraljud är fortfarande närmast på experimentstadiet. För samtliga högteknologiska behandlingsprinciper gäller att dessa är under ständig utveckling och utvärdering pågår fortfarande, varför dessa torde vara att betrakta som delvis experimentella.

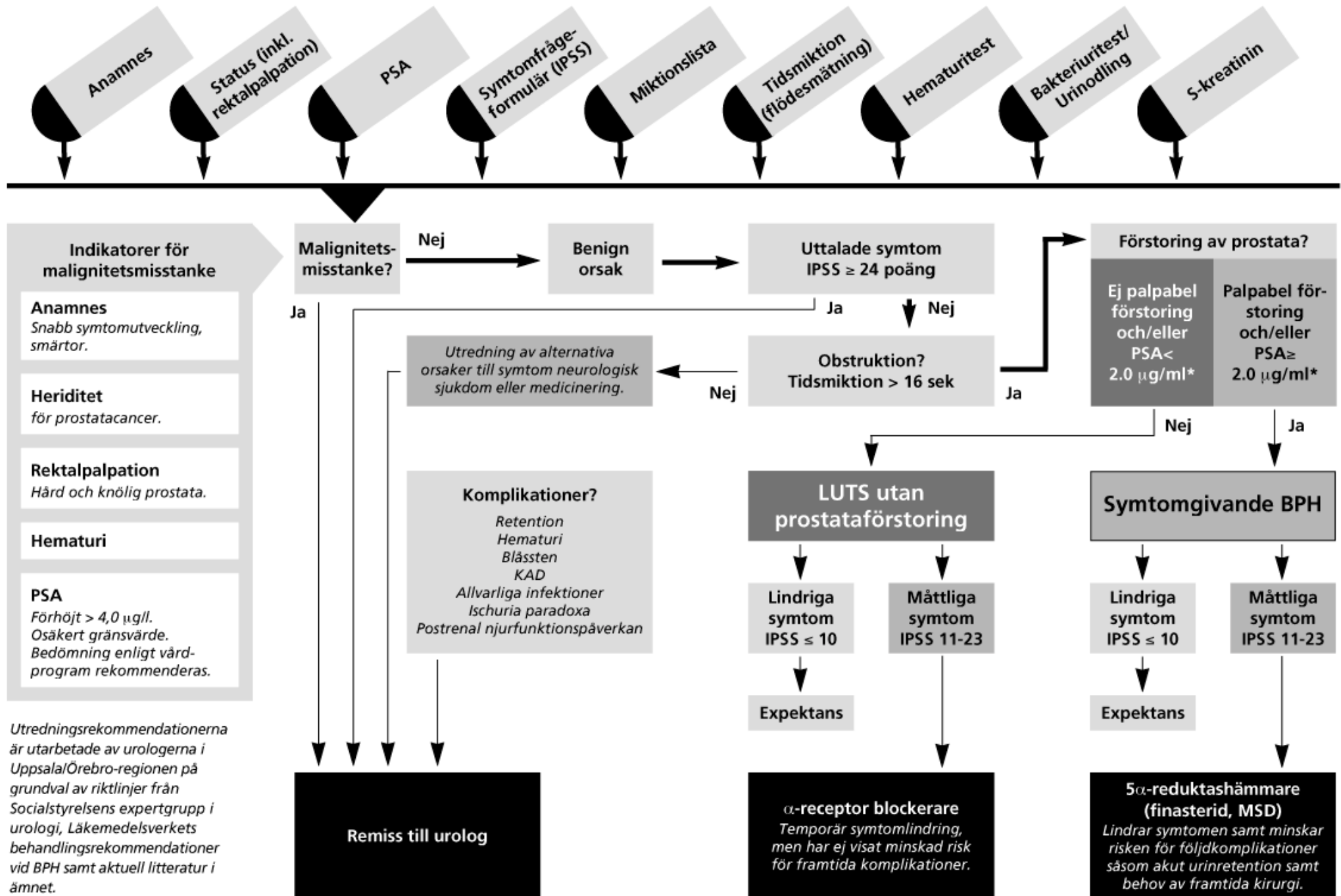
**TUMT - transurethral mikrovågsterapi.** Metoden har funnits i mer än 10 år. Genom att lägga in en kateter med mikrovågsantenn kan man värma prostatavävnaden. Metoden är fortfarande under utveckling och dess roll i behandlingen är oklar. Orsaken till utvärderingssvårigheter är att metoden har förändrats genom åren. Den TUMT behandling vi använder i dag är inte den som redovisas i publicerade material. Det krävs mycket höga temperaturer i prostata för att vi skall få en konstant objektiv mätbar effekt. Det innebär också att obehag vid behandlingen och bieffekter ökar.

**TUNA - transurethral needle ablation.** Med ett speciellt cystoskop för man in nålar i prostata och värmer prostata med radiovågor som skickas ut i nålarna. Metoden är poliklinisk och görs utan narkos. Behandlingstid 30-60 minuter. Många patienter behöver kateter i några dagar efter behandlingen. Metoden är under utvärdering. Här gäller också att metoden och instrumentet har förändrats sedan metoden lanserades vilket försvårar utvärdering.

**Laserbehandling.** Det finns flera olika typer av laserbehandling. Principerna varierar från en allmän värmebehandling, till en "förångning" av prostata där man använder mycket höga energinivåer. En tredje princip är att man använder laser för att skära (och samtidigt koagulera blodkärl) ut adenomen. Det finns en potential i laserbehandling men ett långt utvecklingsarbete kvarstår.

**HIFU - högenergi fokuserat ultraljud.** Experimentell teknik som inte används i Sverige för närvarande.

# Utredning och behandling av män med nedre urinvägssymtom – LUTS



\*Volymindikator vid symptomatisk benign prostataförstoring.