

Urologe

<https://doi.org/10.1007/s00120-018-0779-z>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

K. Wilhelm^{1,2}¹ Department Chirurgie, Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland² UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Benigne Prostatahyperplasie: Möglichkeiten der Mikrowellentherapie

Originalpublikation

Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, MacDonald R, Langsjoen J, Tacklind J, Wilt TJ (2012) Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.cd004135.pub3>

Zusammenfassung

Hintergrund

Die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) ist der Goldstandard zur Linderung von Miktionsbeschwerden und zur Verbesserung des Harnflusses bei Männern mit symptomatischer benigner Prostatahyperplasie (BPH). Allerdings beträgt die Morbiditätsrate der TURP bis zu 20 % und es wurden weniger invasive Techniken zur Behandlung der BPH entwickelt. Vorläufige Daten lassen vermuten, dass die Mikrowellentherapie (TUMT) eine sichere und wirksame Methode zur Behandlung der BPH darstellt. Dabei wird Mikrowellenenergie in das Prostatagewebe eingebracht, um eine Koagulationsnekrose zu erzeugen.

Ziele

Ziel des Reviews ist die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit und der Si-

cherheit von Techniken der TUMT für die Behandlung von Männern mit symptomatischer benigner Prostataobstruktion.

Suchmethodik

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien aus der Cochrane Library, MEDLINE und EMBASE sowie aus Referenzlisten von abgerufenen Artikeln, Reviews und technischen Berichten identifiziert. Weiterhin wurden relevante Experten und Hersteller kontaktiert.

Auswahlkriterien

Alle randomisierten kontrollierten Studien, welche die transurethrale TUMT für Männer mit symptomatischer BPH untersuchen, wurden eingeschlossen. Als Vergleichsgruppe wurden die transurethrale Resektion der Prostata, minimal-invasive Prostatektomie- bzw. Resektions-/Enukleationstechniken, Scheinthermotherapie und medikamentöse Therapien berücksichtigt. Endpunkte waren die Miktions Symptome, die Miktionsfunktion, das Prostatavolumen, die Mortalität und Morbidität sowie die Wiederbehandlungsraten. Zwei Autoren identifizierten unabhängig voneinander mögliche relevante Abstracts und prüften dann die Einschlussfähigkeit der Volltexte.

Datensammlung und Analyse

Zwei Autoren extrahierten unabhängig voneinander das Studiendesign, die Baseline-Parameter sowie Daten zu den Endpunkten und bestimmten die methodische Qualität der Studien. Wir versuchten, fehlende Daten von Autoren und/oder Sponsoren zu erhalten.

Hauptergebnisse

In dieser Aktualisierung identifizierten wir keine neuen randomisierten Studien zu TUMT mit verwertbaren Daten zur Wirksamkeit. Fünfzehn Studien mit 1585 Patienten entsprachen den Einschlusskriterien, davon waren sechs Vergleiche zwischen TUMT und TURP, 8 Vergleiche zwischen Scheinthermotherapie und ein Vergleich mit einem Alpha-Blocker. Die Studiendauer betrug zwischen 3 und 60 Monate. Das mittlere Alter der Patienten betrug 66,8 Jahre. Die Symptom scores und Harnflussmessungen waren zu Beginn in den Gruppen gleich und zeigten moderat ausgeprägte Harntraktsymptome. Die gepoolten mittleren Symptom scores zu Miktions sanken um 65 % bei TUMT und um 77 % bei der TURP. Die gewichtete Mittelwertdifferenz mit 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) für den Internationalen Prostatasymptom score (IPSS) betrug $-1,00$ (95 %-KI $-2,03$ bis $-0,03$) zugunsten der TURP. Der gepoolte mittlere maximale Harnfluss steigerte sich mit TUMT um 70 % und

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

bei der TURP um 119%. Die gewichtete Mittelwertdifferenz für den maximalen Harnfluss betrug 5,08 ml/s (95%-KI 3,88 bis 6,28 ml/s) zugunsten der TURP. Verglichen mit TURP zeigte sich für TUMT ein niedrigeres Risiko für retrograde Ejakulation, Nachbehandlung aufgrund von Strikturen, Hämaturie, Bluttransfusionen und TUR-Syndrom, aber ein höheres Risiko für Dysurie, Harnverhalt und Wiederbehandlung aufgrund von BPH-Symptomen. Die TUMT verbesserte den IPSS (gewichtete Mittelwertdifferenz -5,15; 95%-KI -4,26 bis -6,04) und maximalen Harnfluss (gewichtete Mittelwertdifferenz 2,01 ml/s; 95%-KI 0,85 bis 3,16), verglichen mit Scheinbehandlungen. Auch in einem Vergleich mit der Alpha-Blocker-Therapie verbesserte die TUMT IPSS (gewichtete Mittelwertdifferenz -4,20; 95%-KI -3,15 bis -5,25) und maximalen Harnfluss (gewichtete Mittelwertdifferenz 2,30 ml/s; 95%-KI 1,47 bis 3,13). Keine Studien untersuchten die Auswirkungen der Behandlung auf Symptombdauer, Patientenmerkmale, PSA-Level (prostata-spezifisches Antigen) und Prostatavolumen.

Schlussfolgerung der Autoren

TUMT-Techniken sind wirksame Alternativen zur TURP und Alpha-Blockern für die Behandlung der symptomatischen BPH bei Männern mit einem Prostatavolumen von 30–100 ml und ohne Harnverhalt oder Operationen an der Prostata in der Vorgeschichte. Dennoch erzielte die TURP größere Verbesserungen bei Symptomscore und Harnfluss und verminderte die Notwendigkeit weiterer BPH-Behandlungen im Vergleich zu TUMT. Kleine Patientenzahlen und Unterschiede im Studiendesign schränken Vergleiche zwischen Apparaturen mit unterschiedlichen Ausführungen und Energieleveln ein. Die Auswirkungen auf Symptombdauer, Patientenmerkmale oder Prostatavolumen sind unbekannt.

Kommentar

Einleitung

Die benigne Prostatahyperplasie mit Harntraktsymptomen wie Nykturie,

häufiger Miktion oder Drangsymptomatik bzw. Harnstrahlabschwächung oder Restharnbildung, ist ein weltweit verbreitetes urologisches Leiden. Zirka 30% der Männer über 65 Jahre haben entsprechende Beschwerden. Bis zum Alter von 80 Jahren werden ca. 25% aller Männer wegen entsprechender Beschwerden behandelt [1]. Der Goldstandard der operativen Therapie ist bei Prostatagrößen zwischen 30 und 80 ml die transurethrale Resektion der Prostata (TURP). In den Leitlinien der EAU werden je nach Prostatagröße einige Alternativverfahren genannt, so z. B. die Laserenukleation bzw. -vaporisation oder bei kleineren Drüsen auch eine Inzision des Blasenhalses [2].

Eine minimal-invasive Alternative stellt auch die in dem vorliegenden Cochrane Review untersuchte Mikrowellablation der Prostata dar. Hierbei wird Mikrowellenenergie über eine transurethrale oder transrektal eingebrachte Sonde appliziert. Das Prostatagewebe wird so zerstört bzw. zur Apoptose gebracht, zudem werden Alpha-Rezeptoren eliminiert und somit die Harntraktsymptome reduziert. Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die Möglichkeit einer ambulanten Anwendung.

Das Cochrane Review

Bei der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit von 2012 handelt es sich um eine Aktualisierung eines Cochrane Reviews von 2007. Berücksichtigt wurden randomisierte und quasirandomisierte kontrollierte Studien mit oder ohne Verblindung von 1989 bis 2011, welche die Behandlung von Patienten mit Harntraktsymptomen aufgrund einer BPH untersuchten. Ein Arm war jeweils die Mikrowellentherapie, wobei sowohl transurethrale wie auch transrektale Vorgehensweisen akzeptiert wurden. Kontrollinterventionen konnten u. a. sein: Sham-Operation, TURP, offene Adenomenukleation, transurethrale Inzision der Prostata oder die Elektrovaporisation der Prostata. Eine Einschränkung für das Prostatavolumen wurde nicht vorgenommen.

Wichtigster Endpunkt war die Effektivität der Mikrowellentherapie hinsicht-

lich der Harntraktsymptome. Dies wurde mit Symptomscores gemessen (IPSS oder „American Urological Association Symptom Index“). Zudem wurden der mittlere sowie der maximale Harnstrahl evaluiert und Restharnvolumen, Prostatavolumen und die Lebensqualität erfasst. Endpunkte zur Bestimmung der perioperativen Morbidität beinhalteten die Notwendigkeit von Bluttransfusionen, Harnwegsinfektionen, dysurische Beschwerden, Harnverhalt, erektile Dysfunktion, retrograde Ejakulation sowie Harnröhrenstrikturen, Blasenhalengen und Inkontinenz.

Die Literatursuche wurde wie bei Cochrane Reviews üblich mit einer umfassenden Suchstrategie durchgeführt, sodass das Risiko übersehener Studien als gering einzuschätzen ist. In die endgültige Auswertung konnten 15 Studien mit 1585 Patienten integriert werden. Seit der Erstversion des Reviews von 2007 sind bis zum Suchzeitraum 2012 keine neuen einschließbaren Studien hinzugekommen. Eine eigens durchgeführte Literatursuche (August 2018) für diesen Beitrag konnte ebenfalls keine weiteren Studien identifizieren.

Entsprechend sind die meisten Studien dieses Reviews zwischen 1996 und 2002 entstanden. In 6 Fällen wurde die Mikrowellentherapie mit TURP verglichen, in 8 Fällen mit Sham-Operationen und in einem Fall mit einem Alpha-Blocker. Die Studiendauern betragen zwischen 3 und 60 Monaten.

„Risk of bias“

Keine der TUMT- vs. TURP-Studien war verblindet, wobei dies zumindest für die Patienten und für die Nachuntersucher möglich gewesen wäre. Bei den Studien zu TUMT vs. Sham-Operation waren alle Patienten und Nachuntersucher verblindet. Hinsichtlich der eingeschlossenen Patienten in den einzelnen Studien gab es große Heterogenität bzw. zum Teil fehlende Angaben. Einige Studien schlossen Patienten mit einer Länge der prostatistischen Urethra von <25 mm, einem Prostatavolumen <30 ml oder >100 ml oder mit großem Mittellappen aus. Auch bei den Nachbeobachtungszeiten gab es gro-

ße Unterschiede (zwischen 3 Monaten und 3 Jahren).

TUMT vs. TURP

Insgesamt wurden 6 Studien mit 540 Teilnehmern eingeschlossen. Die Symptomenscores und Harnflussmessungen waren zu Beginn gleich und zeigten moderat ausgeprägte LUTS (Harntrakt-symptome). Die TUMT-Eingriffe wurden größtenteils im ambulanten Setting durchgeführt. Die Katheterliegedauern waren bei der TUMT mit 7–15 Tagen deutlich länger als bei der TURP (2–4). Die mittleren Symptomenscores sanken um 65 % bei TUMT und 77 % bei der TURP. Die gewichtete mittlere Differenz mit 95 %-Konfidenzintervall für den internationalen Prostatasymptomenscore (IPSS) betrug –1,00 (95 %-KI –2,03 bis –0,03) zugunsten der TURP. Der mittlere maximale Harnfluss steigerte sich mit TUMT um 70 % und bei TURP um 119 %. Die gewichtete mittlere Differenz für den Harnstrahl betrug 5,08 ml/s (95 %-KI 3,88 bis 6,28 ml/s) zugunsten der TURP. Verglichen mit TURP zeigte sich für TUMT ein niedrigeres Risiko für retrograde Ejakulation, Nachbehandlung aufgrund von Strikturen, Hämaturie, Bluttransfusionen und TUR-Syndrom, aber ein höheres Risiko für Dysurie, Harnverhalt und Wiederbehandlung aufgrund von BPH-Symptomen. Unterschiede zwischen verschiedenen Anwendungsmodi bei der TUMT waren aufgrund der Struktur der eingeschlossenen Studien und aus statistischen Gründen nicht herauszuarbeiten.

Nur in zwei der Studien wurden Langzeitergebnisse mit Nachuntersuchungen nach 36 bzw. 60 Monaten präsentiert. Lediglich ein eingeschränkter Teil der initial eingeschlossenen Patienten konnte hierbei nachuntersucht werden (71 % nach 36 Monaten [3], 66 % nach 60 Monaten [4]). Hierbei zeigten sich insgesamt niedrigere IPSS-Werte in der TURP-Gruppe, wobei der Harnstrahl ähnlich ausfiel und die Unterschiede beim letzten Follow-up auch nicht mehr signifikant waren.

TUMT vs. Sham-Operation

Es wurden 1045 Patienten in 8 Studien randomisiert. Alter, Symptomenscores und initialer Harnstrahl vor Therapie waren in beiden Gruppen gleich. Interessanterweise wurden also mehr Patienten in Sham-kontrollierten Studien untersucht als in Studien mit TURP als Kontrollarm.

Die Mikrowellentherapie verbesserte den IPSS (gewichtete mittlere Differenz –5,15; 95 %-KI –4,26 bis –6,04) und maximaler Harnstrahl (gewichtete mittlere Differenz 2,01 ml/s; 95 %-KI 0,85 bis 3,16) besser als die Sham-Prozeduren. Allerdings gaben auch Patienten 3 bis 6 Monate nach der Sham-Operation einen um 41 % verbesserten Symptomenscore an. Erwartungsgemäß war die Wiederbehandlungsrate für Patienten nach Sham-Prozedur deutlich höher als nach TUMT.

Schlussfolgerungen

Die Wirksamkeit und sichere Anwendbarkeit der TUMT scheint durch die Ergebnisse des vorliegenden Cochrane Reviews bestätigt. Zumindest bei den eingeschlossenen Patienten mit Prostatagrößen bis 100 ml scheint das Verfahren eine Therapiealternative zu sein. Interessant ist hierbei sicherlich, dass eine Anwendung prinzipiell im Rahmen eines ambulanten Eingriffs möglich ist, da das der TURP oder z. B. HoLEP inhärente Risiko einer Blutungskomplikation gering ist. Über die Zahl der tatsächlich ambulanten durchgeführten TUMT liegen leider keine Informationen vor. Betrachtet man das funktionelle Ergebnis, finden sich allerdings keine Vorteile gegenüber der TURP. Für Patienten mit größeren Prostatadrüsen (>100 ml) lassen sich aus den eingeschlossenen Studien keine Aussagen generieren.

Das Feld der BPH-Therapie ist aufgrund der großen Zahl an potentiellen Patienten auch für die Medizinindustrie ein interessantes Feld, sodass viele Anstrengungen zur Entwicklung immer neuerer Techniken unternommen werden. Neben immer neuerer Laserverfahren (Enukleation, Vaporisation, Resektion) mit verschiedenen Lasermo-

dalitäten steht die Etablierung minimal-invasiver Techniken im Vordergrund.

Für kleinere Prostatadrüsen bis ca. 60 g und ohne relevanten Mittellappen hat sich als zumindest vorübergehend wirksame Therapieoption das UroLift®-Verfahren (NeoTract, Inc., Pleasanton, CA, USA) etabliert [5, 6]. Hierbei werden mit einem speziellen Applikator Geweberetraktoren in die Prostata eingebracht und das Harnröhrenlumen geweitet.

Eine noch neuere Entwicklung stellt das iTind-Verfahren dar. Hierbei wird in einem ambulanten Eingriff ein Drahtkörbchen in die prostatistische Harnröhre eingebracht. Über 5 Tage expandiert das Körbchen die Harnröhre an drei verschiedenen Positionen und wird dann wieder entfernt. In einer aktuell anlaufenden Studie in Deutschland werden hierfür Patienten mit einem Prostatavolumen bis zu 120 ml rekrutiert [7].

Mit Augenmerk auf die zum Teil erhebliche Komorbidität in der Altersgruppe der betroffenen Patienten ist die Entwicklung neuer Verfahren einerseits sicherlich zu begrüßen. Mit einem kritischeren Blick muss man jedoch konstatieren, dass es z. T. kurz nach Einführung neuer Techniken zu einer Überschätzung der Verfahren kommt, die sich im Laufe der Jahre relativiert. Letztlich liegt dies mit auch an der Publikationskultur: Bei einem neuen und originellen Thema wird ein Artikel mit methodischen Mängeln und ggf. im Design begründeten Ergebnisverzerrungen eher publiziert werden als bei einem älteren Thema („pick the low hanging fruit“). Es ist unbedingt sinnvoll, wenn in Metaanalysen, wie in dem vorliegenden Cochrane Review, dann einige Zeit nach der Einführung eines Verfahrens die vorhandenen Studien zusammengefasst und auch hinsichtlich ihrer Validität überprüft werden.

Bei der Vielzahl an konkurrierenden Verfahren wird es in Zukunft kaum einer Klinik möglich sein, alle Optionen anzubieten. Neben der richtigen Auswahl eines der lokal vorhandenen Therapieverfahren wird für das Endergebnis letztlich wie so oft in der operierenden Medizin entscheidend sein, dass der Operateur sein Verfahren sehr gut beherrscht.

Korrespondenzadresse

Dr. K. Wilhelm

UroEvidence, Deutsche Gesellschaft für Urologie
Nestorstraße 8/9, 10709 Berlin, Deutschland
uroevidence@dgu.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Wilhelm gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Hoffman RM, Monga M, Elliott SP et al (2012) Microwave thermotherapy for benign prostatic hyperplasia. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004135.pub3/abstract>. Zugegriffen: 21. Aug. 2018
- Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A et al (2013) EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 64:118–140
- Wagrell L, Schelin S, Nordling J et al (2004) Three-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 64:698–702
- Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S et al (2007) Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. *Urology* 69:91–96 (discussion 96–97)
- Perera M, Roberts MJ, Doi SAR et al (2015) Prostatic urethral lift improves urinary symptoms and flow while preserving sexual function for men with benign prostatic Hyperplasia: a systematic review and Meta-analysis. *Eur Urol* 67:704–713
- Bozkurt A, Karabakan M, Keskin E et al (2016) Prostatic urethral lift: a new minimally invasive treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic Hyperplasia. *Urol Int* 96:202–206
- ClinicalTrials.gov (2018) Study to assess the efficacy of the iTind in subjects with symptomatic BPH. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03395522>. Zugegriffen: 24. Aug. 2018

1. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. Bochner et al. *Eur Urol*. 2018 May 18. pii: S0302-2838(18)30336-1.
Fazit: The secondary outcomes from our randomized trial did not definitively demonstrate differences in cancer outcomes in patients treated with open versus robot-assisted laparoscopic radical cystectomy. However, differences in observed patterns of first recurrence highlight the need for future studies.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
— Ist das neu?: ■■■■■□

2. First-line Systemic Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Walli et al. *Eur Urol*. 2018 Apr 13. pii: S0302-2838(18)30254-9.
Fazit: Cabozantinib and nivolumab plus ipilimumab are likely to be the preferred first-line agents for treating mRCC; however, direct comparative studies are warranted. These findings may provide guidance to patients and clinicians when making treatment decisions and may help inform future direct comparative trials.

Schwerpunkt: Surgery – Urology

— Relevanz für die Praxis: ■■■■■■
— Ist das neu?: ■■■■■□

Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)