

Prostataarterieembolisering er en ny behandlingsmulighed ved prostatalidelser

Brian Malling¹, Lars Birger Lönn¹, Susanne Frevert¹, Mats Lindh¹, Per Bagi², Ilse Vejborg¹, Klaus Brasso² & Martin Andreas Røder¹

STATUSARTIKEL

1) Radiologisk Klinik, Rigshospitalet
2) Urologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2018;180:V01180004

Endovaskulær embolisering varetages af interventionsradiologer flere steder i Danmark og har længe haft en central rolle i behandlingen af tumorer i urinvejene, f. eks. angiomyliomer i nyren [1]. Prostataarterieembolisering (PAE) som behandling af iatrogen blødning fra prostata efter nålebiopsi er beskrevet tilbage i 1970'erne [2]. I Danmark blev embolisering af prostata første gang beskrevet i 2015 hos en patient med benign prostatahyperplasi (BPH) og transfusionskrævende hæmaturi [3]. I 2000 beskrev en amerikansk gruppe succesfuld PAE hos en 76-årig mand, som havde BPH og recidiverende transfusionskrævende makroskopisk hæmaturi samt var uegnet til kirurgi [4]. Gruppen viste en 40% volumenreduktion af prostata efter 12 måneders opfølgning og en 46% reduktion af vandladningssymptomerne målt med International Prostate Symptom Score (IPSS) [4]. Siden har man i flere studier dokumenteret effekten af PAE som et minimalt invasivt alternativ til kirurgi i behandlingen af prostatalidelser [5-15].

Princippet bag PAE er at okkludere blodforsyningen ved at injicere små partikler i prostatas arterielle forsyning. Herved induceres der iskæmi med nekrose og apoptose, der reducerer prostatas størrelse. Studier tyder på, at prostatakirtler med hypervaskulariserede noduli responderer bedst på behandlingen, men hele virningsmekanismen for reduktion af prostatarelaterede symptomer er ikke kortlagt [16, 17].

PROCEDUREN

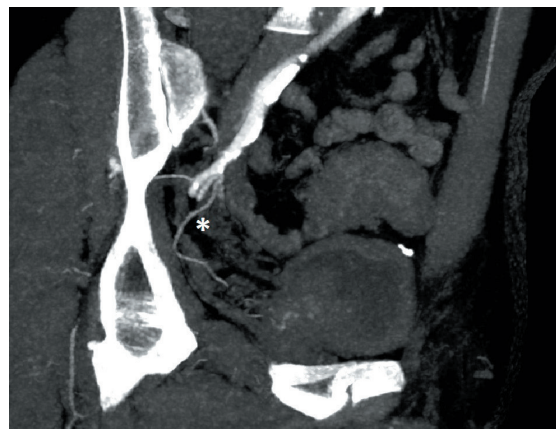
Der er ikke international konsensus om planlægningen af proceduren, men i flere studier anbefales brug af CT-angiografi (CTA) for at visualisere karanatomi og

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Prostataarterieembolisering (PAE) er en ny minimalt invasiv behandling af symptomatisk benign prostatahyperplasi (BPH).
- ▶ Randomiserede kontrollerede forsøg har vist, at PAE kan reducere urinvejssymptomer ved BPH.
- ▶ Der er igangværende danske studier, hvor man undersøger effekten af PAE hos mænd med BPH og prostatakæft.

FIGUR 1

CT-angiografi af forløbet af prostatas arterielle forsyning (*).



vurdere eventuelle tekniske udfordringer, som f.eks. okkluderet arteria iliaca interna, udtalt arteriosklerose eller slyngede kar (Figur 1) [18]. Udførelsen af CTA er potentielt forbundet med en risiko for nyretoksicitet på grund af anvendelsen af intravenøst givet kontraststof. Kravet til nyrefunktionen er som for selve proceduren en glomerulær filtrationshastighed > 45 ml/min/1,73 m² og giver en begrænsning i selectionen af patienter.

Arteriel adgang etableres ved punktur af arteria femoralis communis og anlæggelse af et indføringsshylster, som herefter fungerer som adgangsport for kateterfremførelse (Seldingers teknik). Ved vanskeligt fremkommelig anatomi kan det være nødvendigt med punktur på begge sider, og alternativt kan en arterie i armen benyttes [19]. Digital subtraktionsangiografi (DSA) er en teknik, som gør det muligt kun at fremstille kontraststoffordelingen, og dermed visualiseres karanatomi i bækkenet. Ved hjælp af kontrastindsprøjtning og DSA styres guidewiren, og begge prostataarterier kateteriseres med et tyndt og fleksibelt kateter (Figur 2). Orientering gøres nemmere ved anlæggelse af et blærekateter med kontrastfyldt ballon, der virker som pejlemærke. Inden der administreres partikler, udføres der en cone-beam-CT (CBCT). Ved en CBCT fremstilles en tredimensionel rekonstruktion af anatomi

under kontrastindgift, hvilket sikrer korrekt kateterplacering i den arterielle forsyning til prostata uden forbindelse til de omkringliggende organer, herunder blære, rectum og penis [20]. Herefter kan prostataarterierne selektivt okkluderes ved håndinjicering af emboliseringspartikler. Der anbefales bilateral embolisering, som har en bedre effekt end en unilateral procedure, selvom unilateral embolisering medfører reduktion i symptomerne hos næsten halvdelen af patienterne [6]. Præoperativt gives der rutinemæssigt antibiotika intravenøst.

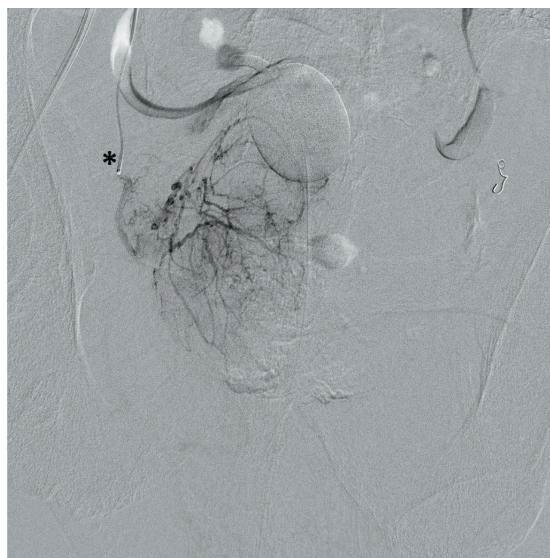
Som ved alle nye procedurer er en række aspekter, bl.a. materialevalg og teknik, endnu ikke er tilstrækkeligt belyst i litteraturen. De oftest anvendte partikler til PAE er sfæriske, uregelmæssig polyvinylalkohol- eller tris-acrylgelatinpartikler, der i størrelse varierer fra 50 til 500 μm . Partikeludformningen synes ikke at have betydning for effekten af behandlingen [7]. Et enkelt studie har vist, at reduktion af prostatavolumen var større ved brug af 100 μm partikler end 200 μm partikler, men den kliniske effekt var ikke korreleret med graden af volumenreduktion [8].

Siden introduktionen er teknikken videreudviklet. *Carnevale et al* beskrev i 2014 de første erfaringer med *proximal embolization first then embolize distal* (PERFecTED), og denne teknik har siden vundet indpas [21]. Ved at starte med proksimal embolisering sikres en homogen fordeling af partikler med blodgennemstrømningen, samtidig med at risikoen for dissektion eller karspasme ved distal kateterplacering minimeres. Herefter kan kateteret placeres i de mindre arterier i prostataparenkymet, og 30-50% flere partikler kan injiceres, hvorved man opnår en teoretisk større grad af iskæmi. Resultater af PERFecTED-teknikken er i et kontrolleret forsøg belyst over for transuretral resektion af prostata (TURP) og den originale PAE-teknik, men mangler fortsat validering over for andre tilgange [10]. Der er i litteraturen også beskrevet gode resultater med teknikker, hvor embolisering først foretages distalt og herefter proksimalt [12]. Således kan man ikke entydigt anbefale en PAE-teknik frem for en anden.

DISKUSSION

Man har undersøgt effekten af PAE til behandling af symptomatisk BPH i flere kohortestudier. Det største er af *Pisco et al*, der har fulgt 630 patienter i op til 6,5 år. Gruppen fandt en halvering af symptomer målt på IPSS og 14% reduktion af prostatastørrelsen ved sidste opfølgning [15]. Teknisk og klinisk succes efter indgreb kan ikke entydigt defineres, men gruppen krævede bl.a. en reduktion af symptomer målt på IPSS på mindst 25% samt forbedring af livskvalitet (QoL) på mindst et point. Det lykkedes at embolisere 98% af patienterne enten uni- eller bilateralt. I under 2% af tilfældene måtte embolisering opgives pga. arteriosklerose eller

FIGUR 2



Digital subtraktionsangiografi med mikrokater (*) placeret i den arterielle forsyning til prostata.

snoede kar. Klinisk succes blev opnået hos tre ud af fire patienter efter seks et halvt års opfølgning, hvilket også betød, at patienterne ikke havde behov for medicinsk behandling af nedre urinvejssymptomer.

I to randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) har man sammenlignet PAE med TURP til behandling af symptomatisk BPH. *Gao et al* [14] inkluderede 114 patienter med en gennemsnitsalder på 68 år og 66 år for hhv. PAE- og TURP-gruppen. Inklusionskriterierne var en IPPS > 7 trods medicinsk behandling, en prostatakirtel på 20-100 ml og maksimalt flow < 15 ml/s. Ved 24-månedersopfølgning fandt man en reduktion af prostatavolumen (PV) på 58% og 46% for hhv. TURP- og PAE-gruppen. Der var ingen signifikant forskel grupperne imellem på effekten af behandling vurderet på IPSS, QoL, maksimalt flow eller residualurin. Derimod var reduktion af prostataspecifikt antigen størst i TURP-gruppen med et fald på 1,9 ng/ml mod 1,6 ng/ml i PAE-gruppen.

Det andet RCT er udført af *Carnevale et al* [10], som randomiserede 30 patienter til enten TURP eller standard-PAE og sammenlignende resultaterne med en ikerandomiseret gruppe på 15 patienter, som fik udført PERFecTED-behandling. TURP og PERFecTED-PAE reducerede gennemsnitlig IPSS-scoren med hhv. 78% og 85%, men forskellen mellem de to grupper var ikke statistisk signifikant. Standard-PAE reducerede kun IPSS med 49%. Trods den samme symptomlindring var reduktionen i PV større efter TURP end efter PAE og PERFecTED (hhv. 43%, 19% og 24%).

I en metaanalyse af PAE i behandlingen af symptomatisk BPH opgjorde man resultater fra ti studier med i alt 788 patienter og op til 24 måneders opfølgning



Injektion af emboliseringspartikler.

[22]. Analysen viste, at PV gennemsnitligt blev reduceret 38%, og symptomerne målt på IPSS faldt 64% efter PAE. Til sammenligning har en metaanalyse af resultater fra 20 RCT med 954 patienter vist 70% reduktion af IPSS efter TURP [23].

TURP kan være udfordrende hos patienter med stort PV, og derfor har man i flere studier undersøgt anvendeligheden af PAE hos denne patientgruppe. *Kurbatov et al* emboliserede 88 patienter med en gennemsnitlig PV på 129 cm³ [9]. Studiet viste en 45% reduktion i PV ved 12-månedersopfølgning med kun ét tilfælde af selvlimiterende hæmospermi og ingen alvorlige komplikationer. Resultaterne af andre studier har bekræftet, at PAE også kan udføres med få komplikationer hos patienter som pga. størrelsen på prostata ikke anbefales behandlet med TURP [5, 12]. Kasuistisk er der beskrevet ukompliceret embolisering af en mere end 550 cm³ stor prostata [24]. I enkelte studier har man dertil demonstreret, at PAE effektivt og sikkert kan tilbydes patienter, som pga. udtalt komorbiditet ikke er kandidater til kirurgi [11, 13]. På nuværende tidspunkt findes der ingen studier, hvor man har sammenlignet PAE med andre minimalt invasive procedurer.

En potentiel fordel ved PAE er, at den kan udføres ambulantly i lokalbedøvelse, og PAE er derfor en mulighed hos patienter, som ikke tåler anæstesi [13]. Derudover synes indgrebet at være forbundet med færre senkomplikationer end TURP, herunder ingen retrograd ejakulation eller erektil dysfunktion [15]. Indgrebet kan ligeledes tilbydes patienter, som har store prostatakirtler og normalt ikke ville være egnede til TURP [5].

Den hyppigste bivirkning af embolisering er post-emboliseringssyndromet (PES). Syndromet dækker over et symptom-billede med feber, opkastning, kvalme, hæmaturi og smerter samt en midlertidig forværring af urinvejsymptomer, især pollaksiuri, dysuri og akut urinretention [25]. PES opstår typisk inden for 72 timer, og symptomerne forsvinder inden for tre døgn.

Behandlingen er symptomatisk med paracetamol og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer ved behov. Akut urinretention aflastes med kateter *à demeure* og ses hos op mod 8% [22].

I en nyere metaanalyse med 662 patienter fandt man, at 99% af alle komplikationer var milde, svarende til Society of Interventional Radiology-klasse A/B eller Clavien-Dindo-grad I/II [26]. Der er kun beskrevet få svære komplikationer (< 1%), som bestod af arteriel dissektion intraoperativt, utilsigtet iskæmi og urinvejsinfektion, som nødvendiggjorde intravenøs antibiotika-behandling [15, 22, 26].

Utilsigtet iskæmi efter embolisering (NTE) er en risiko og forekommer, hvis der okkluderes andre arterier end dem, som forsyner målorganet. NTE skyldes oftest enten reflux af emboliseringspartikler eller administration under for højt tryk. Derudover kan en betydelig variation i anatomien vanskeliggøre korrekt identifikation af prostataarterien, hvorfor brug af CBCT anbefales [20]. Der er kun beskrevet et tilfælde af iskæmi af blærevæggen, som nødvendiggjorde kirurgisk intervention [27]. NTE menes også at være årsagen til forbigående hæmaturi, hæmospermi eller blødning per rectum, som kan ses i dagene efter embolisering. Ved kontinuerlig gennemlysning samt CTA før og CBCT under proceduren benyttes der ioniserende stråling med risiko for stråleinduceret cancer. Dertil er der beskrevet et enkelt tilfælde af lokal hudreaktion (stråledermatitis) efter bestråling af det samme område over længere tid [28]. Den samlede mængde stråling er afhængig af gennemlysningstiden og kan derfor ikke fastsættes på forhånd.

Hidtil har indikationen for PAE været symptomgivende BPH og/eller transfusionskrævende hæmaturi, f.eks. efter prostatakirurgi. Erfaringer fra patienter med prostatakraft er sparsomme og begrænset til behandling af hæmaturi ved lokal avanceret prostatakraft [29]. Der er interesse for andre anvendelsesmuligheder, og i et nyligt publiceret studie har man beskrevet effekten af neoadjuverende behandling med PAE forud for holmiumlaserenukleation af prostata [30].

Der er et igangværende klinisk studie i samarbejde mellem Urologisk og Radiologisk Klinik på Rigshospitalet, hvor man undersøger muligheden for reduktion af vandladningssgener, recidiverende hæmaturi og smerter, som er kendte komplikationer i forbindelse med prostatakraft og har forringet livskvalitet til følge.

KONKLUSION

PAE skal fortsat ses som en eksperimentel behandling af prostatalidelser, og yderligere forskning skal belyse korrekt selektion af patienter til proceduren. PAE er en effektiv behandling af symptomatisk BPH med få alvorlige bivirkninger, og PAE kan potentielt være et mini-

malt invasivt alternativ til TURP. Den lave komplikationsfrekvens gør PAE særligt attraktiv hos patienter, der ikke er kandidater til eller ikke ønsker TURP. Derudover bør PAE overvejes hos patienter med recidiverende transfusionskrævende blødning fra prostata.

SUMMARY

Brian Malling, Lars Birger Lönn, Susanne Frevert, Mats Lindh, Per Bagi, Ilse Vejborg, Klaus Brasso & Martin Andreas Røder:

Prostate artery embolisation is a new treatment for prostate disease

Ugeskr Læger 2018;180:V01180004

Prostate artery embolisation (PAE) is a new minimally invasive treatment for prostate disease. Recent studies have shown, that PAE may be an alternative to transurethral resection of the prostate (TURP), and it reduces the prostate volume by 40%. The reduction in symptom score is comparable to that of TURP, and only few major complications have been reported. The purpose of this narrative review is to provide a brief overview of the current literature on PAE.

KORRESPONDANCE: Brian Malling. E-mail: brian.malling.01@regionh.dk

ANTAGET: 30. maj 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. august 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Davis C, Boyett T, Caridi J. Renal artery embolization: application and success in patients with renal cell carcinoma and angiomyolipoma. *Semin Interv Radiol* 2007;24:111-6.
- Smith JC, Kerr WS, Athanasoulis CA et al. Angiographic management of bleeding secondary to genitourinary tract surgery. *J Urol* 1975;113:89-92.
- Rathenborg J, Andersen M, Zemani R et al. Embolisering af arteria prostatica kan anvendes ved svær blødning hos patienter med prostatahyperplasi. *Ugeskr Læger* 2015;177:V12140716.
- DeMeritt JS, Elmasri FF, Esposito MP et al. Relief of benign prostatic hyperplasia-related bladder outlet obstruction after transarterial polyvinyl alcohol prostate embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:767-70.
- de Assis AM, Moreira AM, de Paula Rodrigues VC et al. Prostatic artery embolization for treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with prostates > 90 g: a prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:87-93.
- Bilhim T, Pisco J, Tinto HR et al. Unilateral versus bilateral prostatic arterial embolization for lower urinary tract symptoms in patients with prostate enlargement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:403-11.
- Bilhim T, Pisco J, Pereira JA et al. Predictors of clinical outcome after prostate artery embolization with spherical and nonspherical polyvinyl alcohol particles in patients with benign prostatic hyperplasia. *Radiology* 2016;281:289-300.
- Bilhim T, Pisco J, Campos Pinheiro L et al. Does polyvinyl alcohol particle size change the outcome of prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia? *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1595-602.
- Kurbatov D, Russo GI, Lepetukhin A et al. Prostatic artery embolization for prostate volume greater than 80 cm³: results from a single-center prospective study. *Urology* 2014;84:400-4.
- Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM et al. Transurethral resection of the prostate (TURP) versus original and PErFecTED prostate artery embolization (PAE) due to benign prostatic hyperplasia (BPH): preliminary results of a single center, prospective, urodynamic-controlled analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:44-52.
- Gabr AH, Gabr MF, Elmohamady BN et al. Prostatic artery embolization: a promising technique in the treatment of high-risk patients with benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2016;97:320-4.
- Li Q, Duan F, Wang M-Q et al. Prostatic arterial embolization with small sized particles for the treatment of lower urinary tract symptoms due to large benign prostatic hyperplasia: preliminary results. *Chin Med J (Engl)* 2015;128:2072-7.
- Rampoldi A, Barbosa F, Secco S et al. Prostatic artery embolization as an alternative to indwelling bladder catheterization to manage benign prostatic hyperplasia in poor surgical candidates. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:530-6.
- Gao Y, Huang Y, Zhang R et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate – a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology* 2014;270:920-8.
- Pisco JM, Bilhim T, Pinheiro LC et al. Medium- and long-term outcome of prostate artery embolization for patients with benign prostatic hyperplasia: results in 630 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1115-22.
- Sun F, Crisóstomo V, Báez-Díaz C et al. Prostatic artery embolization (PAE) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH). II: Insights into the technical rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:161-9.
- Little MW, Boardman P, Macdonald AC et al. Adenomatous-dominant benign prostatic hyperplasia (AdBPH) as a predictor for clinical success following prostate artery embolization: an age-matched case-control study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:682-9.
- Maclean D, Maher B, Harris M et al. Planning prostate artery embolisation: is it essential to perform a pre-procedural CTA? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018;41:628-32.
- Bhatia S, Harward SH, Sinha VK et al. Prostate artery embolization via transradial or transulnar versus transfemoral arterial access: technical results. *J Vasc Interv Radiol* 2017;28:898-905.
- Wang MQ, Duan F, Yuan K et al. Benign prostatic hyperplasia: cone-beam CT in conjunction with DSA for identifying prostatic arterial anatomy. *Radiology* 2017;282:271-80.
- Carnevale FC, Moreira AM, Antunes AA. The "PErFecTED technique": proximal embolization first, then embolize distal for benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:1602-5.
- Kuang M, Vu A, Athreya S. A systematic review of prostatic artery embolization in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:655-63.
- Ahyai SA, Gilling P, Kaplan SA et al. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2010;58:384-97.
- Bhatia S, Kava B, Pereira K et al. Prostate artery embolization for giant prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1583-5.
- Moreira AM, Assis AM de, Carnevale FC et al. A review of adverse events related to prostatic artery embolization for treatment of bladder outlet obstruction due to BPH. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:1490-500.
- Uflacker A, Haskal ZJ, Bilhim T et al. Meta-analysis of prostatic artery embolization for benign prostatic hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1583-5.
- Campos Pinheiro L, Bilhim T et al. Prostatic arterial embolization for benign prostatic hyperplasia: short- and intermediate-term results. *Radiology* 2013;266:668-77.
- Laborda A. Radiodermatitis after prostatic artery embolization: case report and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38:755-9.
- Hama Y, Iwasaki Y, Kaji T. Selective CT angiography and embolization of the inferior mesenteric artery for massive bladder hemorrhage secondary to locally advanced prostate cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:874-6.
- Li P, Wang C, Cao Q et al. Prostatic arterial embolization followed by holmium laser enucleation of the prostate as a planned combined approach for extremely enlarged benign prostate hyperplasia. *Urol Int* 2017;99:422-8.