

Technologie „The Rezūm™ System“ v léčbě BPH – klinické výsledky střednědobého sledování

D. Pacík, V. Vít, G. Varga, A. Čermák

KLÍČOVÁ SLOVA

benigní hyperplazie prostaty
minimálně invazivní léčba
aplikace sterilní páry
Rezūm™ System

KEY WORDS

benign prostatic hyperplasia
minimally invasive treatment
the application of sterile steam
Rezūm™ System

SOUHRN

Autoři ve svém sdělení prezentují novou, minimálně invazivní metodu léčby benigní hyperplazie prostaty. Jde o technologii „The Rezūm™ System“ založenou na použití sterilní vodní páry, která je pod tlakem aplikována do prostatických laloků, kde působí ohraničené termické léze a výsledně potom zmenšení objemu prostatické tkáně s následným poklesem symptom skóre, objemu postmiktčního residua a zvýšení maximálního průtoku Q_{max} . Součástí práce je i zhodnocení vlastních výsledků použití této léčby.

SUMMARY

“THE REZŪM™ SYSTEM” TECHNOLOGY IN THE TREATMENT OF BPH – MEDIUM-TERM CLINICAL OUTCOMES

The authors present a new, minimally invasive treatment of benign prostatic hyperplasia. This is a technology of „The Rezūm™ System“ based on the use of sterile water vapor, which is applied to the prostatic lobes under pressure. Sharply confined thermal lesions consequently lead to the reduction of prostatic tissue volume, which results in symptom score reduction, postvoiding residual volume reduction and increase of maximal flow Q_{max} . The article also includes evaluation of our results using this treatment.

Benigní hyperplazie prostaty (BPH) s přidruženými symptomy dolních cest močových je běžným průvodním jevem stárnoucí mužské populace. Odhaduje se nárůst incidence ze 40 % u mužů ve věku mezi 50 a 60 roky na 90 % u mužů starších 80 let [1]. K zahájení léčby obvykle dochází, jakmile příznaky (výtoková obstrukce a iritační symptomatologie močového měchýře) začnou ovlivňovat kvalitu života (QoL) pacienta. Symptom Index Americké urologické asociace (AUA) a Mezinárodní skóre prostatických symptomů (IPSS) jsou nyní považovány za zlatý standard pro posuzování příznaků BPH a odpovědi na léčbu, a to jak v klinické praxi, tak i v klinických studiích [2].

Medikamentózní léčba je nejčastějším způsobem iniciální léčby BPH s mírnými až středně závažnými příznaky a u řady mužů skutečně výrazně omezí příznaky,

alepší tak QoL. Na druhou stranu mají tyto léky větší či menší systémové nežádoucí účinky a v dlouhodobém horizontu je tato léčba nákladná.

Z těchto důvodů vystupují do popředí minimálně invazivní léčebné metody, které jsou kompromisem mezi neinvazivní medikamentózní léčbou a klasickými operačními postupy (transuretrální resekce prostaty, PE). Je tedy požadavek na vývoj účinné metody s krátkou dobou léčby, minimem komplikací a rychlou rekonvalescencí.

V současné době máme k dispozici možnosti léčby BPH, které jsou uvedeny v pořadí od nejméně k nejvíce invazivním:

- sledování bez léčby (watchful waiting);
- medikamentózní léčba – α blokátoři, inhibitory 5α reduktázy, kombinovaná léčba;
- minimálně invazivní léčebné postupy – balonková dilatace, transuretrální

prof. MUDr. Dalibor Pacík, CSc.

Urologická klinika
LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
dpacik@fnbrno.cz



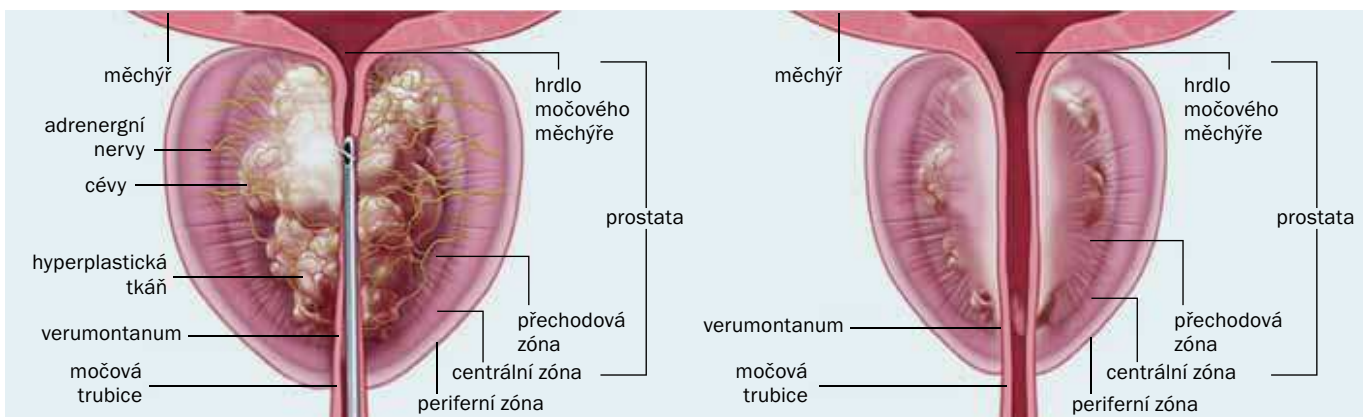
Obr. 1. Rezūm™ System – generátor vodní páry.



Obr. 2. Zakočení aplikačního zařízení – 18F jehla s 12 malými otvory k cirkulární aplikaci sterilní vodní páry.



Obr. 3. Aplikace sterilní vodní páry.



Obr. 4. Schéma zón termických lézí po ošetření BPH pomocí Rezūm™ System.

mikrovlnná termoterapie (TUMT), transuretrální jehlová ablace (TUNA), prostatické stenty, intersticiální laserová koagulace, termoterapie, fokusovaná ultrazvuková terapie (HIFU);

- chirurgická léčba – transuretrální resekce prostaty, transuretrální elektro-vaporizace, transuretrální incize prostaty, transuretrální resekce holmium laser/enukleace (Holep), transuretrální laserová vaporizace, otevřená prostatektomie.

Jednou z posledních novinek v oblasti miniinvazivních technologií v léčbě BPH je použití sterilní vodní páry, která je pod tlakem aplikována do prostatických laloků, kde působí termickou lézí a výsledně potom zmenšení objemu prostatické tkáně. Tato technologie byla vyví-

nuta v USA ve společnosti NxThera jako NxThera BPH Rezūm™ System. Od zařízení NxThera se očekává zmírnění příznaků BPH podobně, jako je tomu u běžně předepisovaných léků. Léčba je velmi jednoduchá a potenciálně může v budoucnu výrazně snížit spotřebu léků na BPH.

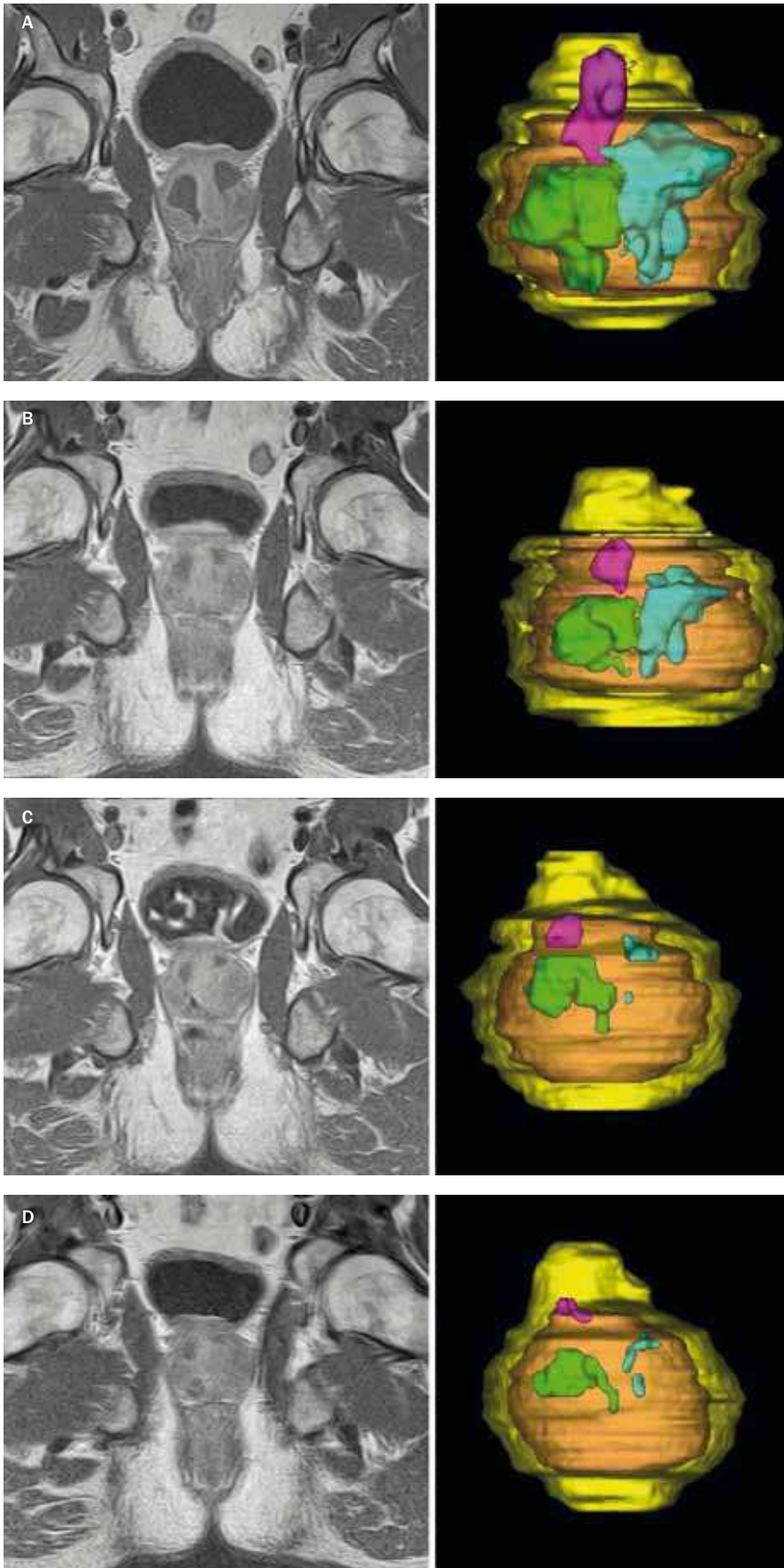
První zkušenosti u pacientů s BPH byly získány v jediném centru v Santiagu de Chile. Devět pacientů tam bylo léčeno pomocí prvního prototypu zařízení a tato první studie sloužila především ke stanovení optimální dávky páry, a tak byl získán v současnosti používaný algoritmus léčby. Již v této prvotní studii bylo vidět rychlé zlepšení symptomů, bohužel muselo být pokračování ukončeno kvůli přírodní katastrofě v Chile. V současnosti se již používá vylepšený typ přístroje, který jsme měli k dispozici i na našem pracovišti.

Současný NxThera BPH Rezūm™ System obsahuje následující komponenty (obr. 1):

- tlakový generátor – zajišťuje tvorbu, správný tlak a teplotu sterilní vodní páry;
- systém pro distribuci páry (izolovaný plášť a jehly k aplikaci sterilní vodní páry);
- systém pro přívod vody;
- irigační systém.

Generátor Rezūm™ System byl postaven v souladu se systémem řízení jakosti (IEC 60601-1) a jak hardware, tak software systému prošel náročným ověřováním a validací.

Vlastní aplikační nástroj má dva průchody, z nichž jeden slouží pro zavedení optiky při endoskopii, druhé lumen slouží jako přívod páry do aplikační jehly. Na distálním konci jehly jsou pak otvory,



Obr. 5. Pacient 002–006; Gd-MRI koronární řezy A. týden po léčbě, B. měsíc po léčbě, C. tři měsíce po léčbě, D. šest měsíců po léčbě; (žlutá – prostata, zelená – léze pravého laloku, modrá – léze levého laloku, oranžová – přechodová zóna, růžová – léze středního laloku).

které jsou uspořádány po obvodu jehly a které slouží k aplikaci sterilní vodní páry (obr. 2 a 3).

PROVEDENÍ VÝKONU

Aplikační nástroj je zaveden v lokální anestezii (Instillagel) do uretry za optické kontroly pomocí kamerového systému. Dobrá vizualizace a správná orientace v prostatice uretry je základním předpokladem správně lokalizovaných vpichů a úspěšně provedené procedury. Při zavádění je jehla vtažena do nástroje a až po zvolení místa vpichu lékař uvolní pojistku a zavede jehlu do prostatické tkáně. Jakmile je jehla zavedena, je aktivována dodávka páry. S aplikací se začíná cca 1 cm od hrdla močového měchýře a postupuje se směrem k apexu prostaty. Standardní algoritmus je 1 cm mezi každým místem vpichu. Aplikace se provedou postupně v obou postranních lalocích a dle potřeby je takto možno ošetřit i střední lalok. Celkový počet vpichů závisí tedy na velikosti prostaty, většinou jsou třeba tři vpichy na každý postranní lalok. Při ošetření středního laloku se provedou 1–2 vpichy (obr. 4).

Přednosti léčby pomocí NxThera BPH Rezūm™ System ve srovnání s ostatními transuretrálními metodami léčby BPH:

- zásadním rozdílem je konvektivní způsob vedení tepelné energie oproti konduktivnímu vedení u všech dosavadních modalit léčby BPH;
- do těla není dodávána elektromagnetická energie;
- celková doba procedury je velmi krátká (cca 5 min);
- mohou být léčeny střední laloky všech velikostí;
- není nutná celková anestezie, léčba může být provedena jen v lokálním znecitlivění;
- zlepšení symptomů se očekává již během několika dnů po léčbě;
- ve srovnání s jinými metodami se očekává výrazně menší krvácení.

ANALÝZA RIZIK

Pro léčbu pomocí NxThera BPH Rezūm™ System existují obecně obdobná rizika jako pro jiné endoskopické léčebné postupy využívající termickou energii:

Tab. 1. Hodnocení změn mikčních parametrů po léčbě.

Parametr	Předoperační stav (n = 65)	6 měsíců (n = 62)	12 měsíců (n = 27)
IPSS	21,5 ± 5,5	8,4 ± 6,9 (-58,7 %)	10,8 ± 6,7 (-54,3 %)
QoL	4,3 ± 1,1	1,6 ± 1,6 (-59,0 %)	1,8 ± 1,4 (-57,4 %)
Qmax (ml/sec)	8,0 ± 3,2	12,3 ± 5,3 (77 %)	12,0 ± 4,3 (65,3 %)
PVR (ml)	89,4 ± 72,6	64,3 ± 87,5 (3,4 %)	37,3 ± 41,7 (-31,9 %)

Tab. 2. Hodnocení výskytu nežádoucích vedlejších účinků.

Vedlejší účinek	Frekvence	Počet pacientů
urgentní LUTS	7	5
akutní retence	4	4
smíšené LUTS	3	3
uroinfekce	2	2
obstrukční LUTS	1	1
pánevní bolest	1	1
hematurie	1	1
přechodná inkontinence	1	1
jiné	2	2
celkem	22	20 (30,8 %)

- Bolesti: krátkodobé bolesti mohou nastat bezprostředně po aplikaci sterilní vodní páry a mohou přetrvávat po dobu 48 hod.
- Krvácení: pacienti mohou mít drobné krvácení z míst vpichů.
- Infekce/horečka: po použití NxThera BPH Rezüm™ System může dojít k infekci se stejným rizikem jako u ostatních endoskopických procedur. Výkon by neměl být prováděn při podezření na močovou infekci.
- Perforace: k perforaci prostaty může dojít v důsledku nadměrné expozice páry (> 300 sekund). Za standardních podmínek je doba působení páry omezena na < 10 s/vpich. Kromě toho prostatická kapsula působí jako přirozená bariéra proti šíření páry mimo prostatu. K perforaci může, obdobně jako u jiných endoskopických výkonů, také dojít v důsledku mechanického poškození dolních močových cest.
- Retrográdní ejakulace: potenciální nežádoucí účinek i u jiných ablačních postupů.
- Píštěl mezi uropoetickým a gastrointestinálním traktem.
- Retence moči.

- Kontraktura hrdla močového měchýře.
- Striktura uretry.

Ve srovnání s některými v současnosti používanými minimálně invazivními metodami (TUNA, TUMT, HIFU apod.) by pacienti mohli při použití NxThera BPH Rezüm™ System časem profitovat z kratší doby léčení, možnosti ambulantního provádění, menší bolestivosti a menšího výskytu nežádoucích účinků.

To je však nutno ověřit klinickými studiemi – jednak k potvrzení účinnosti na symptomy BPH, jednak k posouzení bezpečnosti procedury – zhodnocením četnosti a závažnosti časných i pozdních nežádoucích vedlejších účinků.

Jedním ze tří center, kde byl NxThera BPH Rezüm™ System zkoušen u pacientů se symptomy BPH, byla i Urologická klinika LF MU a FN Brno.

Informace získané z této pilotní studie měly dokumentovat účinnost a bezpečnost metody a výsledky měly sloužit jako podklad pro americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) k rozhodnutí o dalším, daleko širším klinickém zkoušení.

Celkem bylo do hodnocení zařazeno 30 pacientů, z toho v Brně jich bylo léčeno 18. Výkony byly prováděny

v lokální anestezii a pro ošetření jednoho laloku byly potřebné 1–3 vpichy, vč. středního laloku. Energie jedné aplikace (jednoho vpichu) byla 208 kalorií (0,4 ml H₂O). Čas aplikované energie byl v průměru 8,5 s, průměrná doba trvání výkonu byla 8 min (2–23 min).

Hodnotí se především změna symptomatologie BPH (IPSS, UFM, PVR), a to v intervalech 1 týden, 1 měsíc, 3 měsíce, 6 měsíců a 1 rok. Důležité je i hodnocení úrovně bolesti, kdy pacienti hodnotí stupeň bolestivosti výkonu v intervalu 1 den, 1 týden a 1 měsíc po léčbě. Skóre bolesti se určuje pomocí standardizovaného dotazníku pro hodnocení bolesti. Kvalita života se hodnotí pomocí dotazníků QoL v EQ5D a k posouzení změn sexuálních funkcí se užívá dotazník IIEF.

Bezpečnost byla hodnocena podle četnosti lokálních a systémových závažných komplikací souvisejících přímo s použitím zařízení a výskytu neočekávaných nežádoucích účinků spojených s léčbou při sledování do 30 dnů.

Při hodnocení byl za respondéra považován pacient s ≥ 30% zlepšením symptomů BPH oproti výchozímu stavu (hodnoceno pomocí IPSS). V současné době jsou k dispozici výsledky hodnocení u části pacientů po 12 měsících (tab. 1). Jeden pacient byl ze studie vyřazen pro zhoršení kardiálních potíží – bez souvislosti s výkonem. Bylo zaznamenáno signifikantní zlepšení u všech hodnocených klinických parametrů a nevyskytly se žádné závažné nežádoucí účinky spojené s výkonem. Nezávažné vedlejší účinky byly detekovány u 20 pacientů (30,8 %), krátkodobě zave-

Tab. 3. Hodnocení vývoje termických změn v prostatě.

	Čas	n	Střední hodnota (cm ³)	Změna (cm ³)	Změna (%)
objem termické léze	1. týden	59	8,5	–	–
	1. měsíc	57	3,5	-5,0	-58,8
	3. měsíc	55	0,7	-7,8	-91,8
	6. měsíc	54	0,3	-8,2	-96,5
objem přechodové zóny	1. týden	59	40,1	–	–
	1. měsíc	57	33,1	-7,0	-17,5
	3. měsíc	55	28,0	-12,1	-30,2
	6. měsíc	54	24,8	-15,3	-38,2
celkový objem prostaty	1. týden	59	67,8	–	–
	1. měsíc	57	58,5	-9,3	-13,7
	3. měsíc	55	51,7	-16,1	-23,7
	6. měsíc	54	47,2	-20,6	-30,4

dený katetr mělo 48 pacientů (73,8 %), z toho pro retenci byl katetr zaveden pouze u čtyř pacientů (6,2 %), průměrná doba zavedení katetru byla 2,9 dne. Nedošlo k poškození rekta, nebyla detekována nově vzniklá inkontinence a nebyl pozorován negativní vliv na sexuální funkce (tab. 2).

Nedílnou součástí hodnocení byly NMR studie, které hodnotily velikost termických lézí, velikosti přechodové zóny, celkovou velikost prostaty a změny těchto parametrů v čase (obr. 5). NMR s podáním gadolinia jako kontrastní látky byla provedena u 59 pacientů za 1 týden, 1 měsíc, 3 měsíce a 6 měsíců po léčbě (zbytek pacientů s prováděním NMR nesouhlasil). Všechna vyšetření byla odesílána do MayoClinic, kde byla podrobena nezávislému hodnocení. NMR byla analyzována v T-1 a T-2 axiálních řezech pomocí „Analyze® Image Acquisition System“.

Bylo zjištěno, že došlo k postupné resorpci nekrotických termických lézí a následně i ke zmenšení přechodové zóny, resp. celé prostaty (tab. 3).

ZÁVĚR

První klinické výsledky, které byly poprvé prezentovány na 28. EAU kongresu v Miláně [3], vyvolaly oprávněnou pozornost a širokou diskuzi. Poslední hodnocení bylo potom prezentováno na výroční konferenci AUA 2014 v Orlandu [4,5].

Bylo prokázáno, že termální energie uvolněná po aplikaci sterilní vodní páry do tkáně prostaty při použití „Rezüm™ System“ vytváří signifikantní termické léze. Bylo potvrzeno konvektivní vedení termické energie vedoucí ke vzniku ohraňované destrukce s následnou resorpcí léčené tkáně.

MRI studie:

1. potvrdily princip konvekčního vedení termální energie vedoucí ke vzniku termických lézí;
2. dokumentovaly ošetřený objem tkáně;
3. prokázaly snížení celkového objemu prostaty;
4. potvrdily příznivý bezpečnostní profil této technologie.

Na základě našich výsledků americká FDA schválila pilotní studii v USA. Tato byla

již ukončena a její velmi příznivé výsledky prezentované na posledním kongresu AUA v New Orleans vedly k zavedení této metody do klinické praxe v USA.

V některých zemích (Švédsko, Německo, Švýcarsko) je tato metoda dokonce již komerčně využívána v klinické praxi, a tak můžeme v brzké době očekávat praktické využití této nové minimálně invazivní metody i v dalších zemích EU vč. ČR.

Literatura

1. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP et al. Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of The American Urological Association. *Med Care* 1995; 33 (Suppl 4): AS145-155.
2. Rosen RC, Riley A, Wagner G et al. The international index of erectile function (IIEF): a multitemporal scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49(6): 822-830.
3. Dixon C, Rijo Cedeno ER, Pacik D et al. Transurethral water vapor therapy for BPH; initial clinical results of the first in man trial and the Rezüm I pilot study. *European Urology Supplements*. [In press].
4. Dixon C, Rijo Cedeno E, Pacik D et al. Transurethral water vapor therapy for BPH; 1-year clinical results of the first-in-man and Rezüm® I clinical trials using the Rezüm® System. Abstract PD26-09. [In press].
5. Mynderse L, Hanson D, Robb R et al. Rezüm® System Water Vapor Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia: Characterization with Magnetic Resonance Imaging and 3D Rendering. Abstract MP71-11. [In press].