



Општи подаци и протокол истраживања

Назив Пројекта : УПОРЕДНА АНАЛИЗА ТРОШКОВА ЛЕЧЕЊА И КВАЛИТЕТА ЖИВОТА У ПОПУЛАЦИЈИ БОЛЕСНИКА ОБОЛЕЛИХ ОД БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ ПРОСТАТЕ

Кључне речи : Бенигна хиперплазија простате, лечење, трошкови

Предмет, садржај и циљ истраживања

Сажетак

Бенигна хиперплазија простате (БХП) је не туморско увећање простате које може довести до досадних симптома доњег уринарног тракта. У лечењу се примењују различити видови терапије у зависности од тежине тегоба и брзине напредовања болести: превентивне мере, опрезно праћење, фармакотерапија, трансуретрална ресекција простате (ТУРП), термотерапија, лечење ласером, уградња стентова, трансвезикуларна аденомектомија, класична простатектомија (КП), с циљем да смање постојеће тегобе мокрења и очувају квалитет живота. Циљ студије је да упоредимо постоји ли статистички сигнификантна разлика остварене контроле болести изражене кроз резултат И-ПСС (Интернационални скор симптома простате) упитника, квалитета живота израженог кроз резултат EORTC QLQ-PR25 упитника, коефицијената трошкови / корисност, коефицијената трошкови / ефективност, између популација болесника лечених конзервативно (фармаколошки) / ТУРП / КП, током 12 месеци у четири хронолошка пресека: пре и после саме терапије, три месеца након терапије, у току шестомесечне и једногодишње контроле. Претраживање литературе је показало скроман број упоредних анализа два или више третмана, а нарочито студија трошкови-ефекат, трошкови-корисност. Применили би клиничку проспективну кохортну студију случајева од септембра 2011. год, на три кохорте пацијената оболелих од БХП. Једна лечена конзервативно, друга лечена ТУРП, и трећа лечене КП на Уролошкој клиници, Клиничког центра Крагујевац. На укључењу у студију и свакој од наредне три контроле користиће се специфични упитник за квалитет живота прилагођен за БХП и И-ПСС упитник. Прецизно ће се бележити сви трошкови лечења. Одабрана популација пацијената јесу мушкарци са симптомима (ИПСС > 7) и са увећањем простате. Очекивани број оваквих пацијената је око 50 до 100 у свакој од три кохорте. Очекујемо да постоји статистички сигнификантна разлика у квалитету живота између ових облика третмана БХП, остварене контроле болести између различитих облика третмана БХП у смислу трошкова лечења, стопи постоперативних компликација / нежељених дејстава лека између третмана, коефицијенту трошкова / корисност, коефицијенту трошкови / ефективност између ова три терапијска приступа. До сада не постоји довољан корпус доказа о међусобном поређењу различитих терапијских протокола у лечењу БХП у смислу упоређивања метода лечења, оствареног квалитета живота и упоредних студија трошкова лечења.



Циљеви истраживања:

1. Упоредити постоји ли статистички сигнификантна разлика остварене контроле болести изражене кроз резултат И-ПСС (Интернационални скор симптома простате) упитника између популација болесника лечених конзервативно (фармаколошки) / трансуретралном ресекцијом простате (ТУРП) / класичном отвореном простатектомијом (КП), током једногодишњег праћења;
2. Упоредити постоји ли статистички сигнификантна разлика оствареног квалитета живота израженог кроз резултат EORTC QLQ-PR25 упитника (валидираног и стандардизованог на српском језику) између популација болесника лечених конзервативно (фармаколошки) / ТУРП / КП, током једногодишњег праћења;
3. Упоредити постоји ли статистички сигнификантна разлика између контроле болести изражене кроз резултат И-ПСС (Интернационални скор симптома простате) упитника пре и после хируршке интервенције, као и између ТУРП / КП;
4. Упоредити постоји ли статистички сигнификантна разлика између квалитета живота пре и после хируршке интервенције коришћењем EORTC QLQ-PR25 упитника;
5. Упоредити стопу компликација све три процедуре током 12 месеци праћења;
6. Упоредити постоји ли статистички сигнификантна разлика између коефицијената трошкови / корисност (квалитет живота) између конзервативно (фармаколошки) / ТУРП / КП лечених пацијената;
7. Упоредити постоји ли статистички сигнификантна разлика између коефицијената трошкови / ефективност (изражене кроз И-ПСС скор / максимални проток урина / волумен резидуалног урина) између конзервативно (фармаколошки) / ТУРП / КП лечених пацијената;
8. Описати структуру директних медицинских трошкова болничког и ванболничког лечења пацијената током једногодишњег праћења;
9. Проценити динамику промене квалитета живота и контроле болести током четири пресека хронолошког праћења популације: пре и после саме терапије, три месеца након терапије, у току шестомесечне контроле и у току једногодишње контроле.

Актуелност истраживања:

Бенигна хиперплазија простате (БХП) је нетуморско увећање простате, узроковано хормонским променама у старијем животном добу, које може довести до досадних и упорних симптома доњег уринарног тракта. Процењено је да више од 50% мушкараца старијих од 50 година, и око 90% мушкараца старијих од 80 година има БХП. Ово стање постаје болест тек онда када почне да изазива сметње при мокрењу. Ова болест јесте све чешћа и у експанзији због утицаја лошег квалитета живота и стреса, али и због продужења живота.

Користе се различити видови лечења према неком редоследу који наравно није обавезан, и зависи од тежине тегоба и брзине напредовања болести:

- превентивне мере,
- опрезно праћење,



- медикаментозна терапија (фитотерапија или примена биљних препарата, алфа-блокатори, инхибитори 5-алфа-редуктазе),
- трансуретрална ресекција простате (ТУРП),
- термотерапија: ХИФУ (фокусирани ултразвук високог интензитета), ТУНА (трансуретрална аблација радиофреквентном енергијом), ТУМТ (трансуретрална микроталасна термотерапија),
- лечење ласером: ТУЛИП (ултразвучно вођена ласерска простатектомија), ТУЕП (трансуретрална евапоризација простате), ИЛЦ (интерстицијска ласерска коагулација),
- уградња привремених или перманентних стентова,
- трансвезикуларна аденомектомија,
- класична простатектомија.

Све наведене методе имају за циљ да смање постојеће тегобе мокрења, дугорочно смање могуће компликација и очувају квалитет живота. Свакако, темељ очувања квалитета живота јесте једногодишњи превентивни преглед мушкараца старијих од 45 година, јер ће вероватно 70% мушкараца који имају тегобе везане за мокрење а старији су од 45 година имати БХП.

Опрезно праћење препоручује се пацијентима без досадних симптома везаних за мокрење, подразумевајући едукацију о промени начина живота (нпр. смањење уноса течности, избегавање кофеина или алкохола) и периодичне контролне прегледе. Прегледи су кључни да би искључили компликације могуће прогресије БХП, као и развој рака простате. Пацијенти чија симптоматологија утиче на активности свакодневног живота, могу добити фармакотерапију, обично 5-алфа редуктазе или алфа блокаторе. Рано започето лечење, посебно за пацијенте који примају 5-алфа редуктазе, може успорити прогресију БХП и спречити или одложити потребу за хируршким интервенцијама.

Ако ове превентивне мере и терапија не дају задовољавајуће резултате, онда треба применити неку од метода хирушке терапије, у зависности од могућности клиничких центара и узрапредовалости болести.

Најчешћи симптоми БХП су:

- слабљење млаза мокраће,
- отежано започињање мокрења,
- напињање при мокрењу,
- непотпуно пражњење бешике,
- неодољиви нагони за мокрење који се никако или тешко могу сузбити,
- невољно умокравање,
- учестало мокрење (дању и ноћу).

Претраживањем литературе дошли смо до следећег: када се у бази Medline® унесу кључне речи „бенигна хиперплазија простате, квалитет живота, трошкови, ефективност, корисност, ТУРП, класична ресекција простате, алфа-адренергички блокатори, инхибитори 5-алфа-редуктазе“, са задатим ограничењима у наслову студије, изађе двоцифрен број радова који се баве овом тематиком, али је скроман број упоредних анализа два или више третмана, а нарочито студија трошкови-ефекат, трошкови-корисност, које међусобно пореде улагања и исходе инвазивног и конзервативног лечења БХП. Иако се обе методе примењују у сличним индикацијама, а могу да се примене и код истих индикација, ТУРП је нова ендоскопска метода која има знатно краћи постоперативни опоравак и требала би да заслужи примарно место код операције БХП [1-20]. Требало би обратити пажњу на трошкове ових третмана. Врло је битан



бржи опоравак и бољи квалитет живота мерен И-ПСС скалом запажен код ТУРП него ли код КП [21].

Зато смо ми осетили потребу да испитамо ову проблематику, јер Србија, као тржиште које се са издвајањима за здравство налази у доњем опсегу ОЕЦД земаља, има потребу за извођењем корпуса доказа, који би битно олакшали хирурзима да рационалније одлучују о избору третмана код БХП.

Методологија истраживања:

Одабрани дизајн клиничке студије, да би одговорио на задата истраживачка питања, јесте проспективна кохортна студија случајева. Три кохорте пацијената оболелих од потврђене бенигне хиперплазије простате, биће праћене почев од септембра 2011. год – једна лечена конзервативно фармаколошки (монотерапијски или комбиновано антиадренергичким лековима и / или алфа адренергичким бликаторима), друга лечена ТУРП, и трећа лечене КП на Уролошкој клиници, Клиничког центра Крагујевац током 12 месеци.

Спроведена студија ће упоредити квалитет живота у току болничког лечења болесника пре и после болничког лечења овим методама, као и у време тромесечне, шестомесечне и годишње контроле болести. На укључењу у студију и свакој од наредне три контроле користиће се специфични упитник за квалитет живота прилагођен за БХП / карцином простате и И-ПСС упитник. И-ПСС упитник се специфично користи за симптоме простате, и то 4 питања која се односе на мокрење и 3 питања која се односе на пуњење. Одговори су изражени у 6 категорија у зависности од степена изражене симптоматологије. Максимум скор је 35 бодова. Скор од 0 до 8 означава благе тегобе, од 9 до 19 средње тешке, а изнад 20 означава озбиљне односно тешке тегобе [21].

Прецизно ће се бележити сви трошкови који прате ове три процедуре и на крају ће се извести закључак о корелацији ефикасности и висине трошкова лечења поменутих методама.

Одабрана популација пацијената јесу мушкарци са симптомима (ИПСС > 7) и са увећањем простате без спецификација о величини простате и са и / или без постојећих релевантних компликација увећане простате.

Основни начини доласка до података о болеснику јесте:

- коришћењем медицинске документације болесника - историја болести хоспитализованих и хируршки лечених пацијената у Уролошкој клиници, где ће се добити подаци везани за временски период планирања, оперативног лечења и постоперативне неге,
- за амбулантно вођене, конзервативно лечене болеснике део расположивих података ће бити евидентирано из амбулантног протокола,
- са тромесечне, шестомесечне и годишње контроле хируршки лечених пацијената подаци ће бити евидентирани из амбулантног протокола,
- резултати биохемијских и лабораторијских анализа крви и урина пацијената,
- резултати ултразвучног прегледа уринарног системе и простате,



- коришћењем упитника за процену квалитета живота на укључењу у студију (за све три групе испитаника), три месеца (после операције / по укључењу), у време шестомесечне и годишње контроле [16],
- коришћењем упитника за процену симптоматског скорa – процену контроле болести на укључењу у студију (за све три групе испитаника), три месеца (после операције / по укључењу), у време шестомесечне и годишње контроле болести,
- економски подаци о потрошњи здравствених роба / услуга током болничког лечења биће реконструисани из административне базе фактура издатих на отпусту пацијената, а амбулантна и кућна потрошња ће бити процењена посредством нарочитих упитника и / или телефонских интервјуа.

Варијабле које ћемо посматрати јесу:

- стараост, коморбидитет (хипертензија, дијабетес, срчана слабост, неуролошки поремећај и тд.),
- лабораторијски налази: седимент урина, уреа, креатинин, ПСА (простата специфичан антиген),
- дијагностика: ректални преглед, ултрасонографија уро-тракта (код појединих ТРУС), биопсија простате (код појединих),
- лечење: алфа блокери, инхибитори 5-алфа-редуктазе, комбинована терапија (исказана у данима за 12 месеци, а трајање терапије лековима током 12 месеци израчунаће се на основу укупног броја евидентираних дана за које је издат рецепт у апотеци), оперативно лечење: ТУРП (дани хоспитализације, врста анестезије, трансфузије, инфективне компликације, антимикробно лечење), отворена аденомектомија (дани хоспитализације, врста анестезије, трансфузије, инфективне компликације, антимикробно лечење),
- демографске и клиничке карактеристике (укључујући тип и трајање фармакотерапије),
- неповољни догађаји конзервативно и хируршки лечених болесника (акутна уринарна ретенција, реоперација, озбиљне уринарне инфекције, ерекtilна дисфункција, перманентна дисфункција бешике).

На сваком од поменутих временских пресека биће обављене следеће лабораторијске претраге / визуализационе дијагностичке методе:

- одређивање броја еритроцита, леукоцита, неутрофилних, еозинофилних и базофилних гранулоцита, као и вредност лимфоцита и моноцита, као и број тромбоцита и вредности хемоглобина и глукозе,
- одређивање вредности трансаминаза (AST, ALT, gamma GT),
- одређивање нивоа нефролошких параметара (креатинин, уреа),
- одређивање билијарних елемената (укупни и директни билирубин),
- одређивање нивоа протеина, албумина и глобулина у крви,
- преглед уринарног седимента (протеинурија, хематурија, калкулоза и тд.),



- ултразвучни преглед простате, горњих уринарних путева, мокраћне бешике, са мерењем резидуалног урина после микције,
- ректални преглед простате,
- мерење протока урина (урофлуометрија).

Критеријуми укључивања у студију:

- студијски узорак биће ограничен на оне пацијенте код којих је тек постављена дијагноза БХП,
- особе са потврђеном дијагнозом бенигне хиперплазије простате / аденома простате према ICD-10,
- пацијенти лечени конзервативним видовима лечења (промена животног стила, лекови антагонисти андрогена, алфа адренергички блокатори) у блажем стадијуму природне еволуције болести,
- са индикацијама за примену методе отворене простатектомија или са индикацијама за примену трансуретралне ресекције простате (критеријуми избора болесника за видове хирушког лечења јесу добар општи статус, несносни симптоми рефрактерни на медикаментозно лечење, количина резидуалног урина преко 150 mL, тежина ткива простате, вредности ИПСС > 19 бодова, компликације аденома простате (акутна уринарна ретенција, калкулоза и дивертикулоза мокраћне бешике, рекурентна хематурија, ренална инсуфицијенција, рецидивантне уринарне инфекције); тип хирушке интервенције одређен је индивидуално (према способности уролога за извођење хирушке методе), с тим да је доминирала величина прелазне зоне простате,
- са апсолутним индикацијама за примену ТУРП (дилатација горњих уринарних путева, компликована бенигна хиперплазија простате (калкулоза бешике, дивертикулоза), рецидивантне уринарне инфекције, рецидивантна хематурија, рецидивантна ретенција урина, велика количина резидуалног урина, волумен простате од 30 до 80 mL),
- задовољавајуће разумевање српског језика,
- одсуство менталне ретардације и
- сагласност за учешће у студији.

Критеријуми искључивања из студије:

- млађи од 45 година,
- пацијенти са дијагнозом рака простате у било ком тренутку у току припреме или праћења,
- метална ретардација,
- озбиљан психијатријски морбидитет, који доводи у питање очуваност увида и критичности болесника и интегритет функције мишљења (психозе).

Узорак ће обухватити све пацијенте који су оперисани на Уролошкој клиници Клиничког центра Крагујевац, а који испуњавају претходно задате критеријуме и ограничења. Очекивани број оваквих пацијената је око 50 до 100 у свакој од три кохорте. Прорачуном снаге студије процењено је да је ова величина узорка и подгрупа довољна да се обезбеди репрезентативност оболелих од бенигне хиперплазије простате у односу на општу популацију.



Очекивани резултати:

Претпоставка истраживачког тима је да ће полазне хипотезе бити потврђене:

- постоји статистички сигнификантна разлика у квалитету живота између ових облика третмана БХП,
- постоји статистички сигнификантна разлика остварене контроле болести између различитих облика третмана БХП у смислу трошкова лечења,
- постоји статистички сигнификантна разлика у примећеној стопи постоперативних компликација / нежељених дејстава лека између третмана,
- постоји статистички сигнификантна разлика у коефицијенту трошкови – корисност између ова три терапијска приступа,
- постоји статистички сигнификантна разлика у коефицијенту трошкови – ефективност између ова три терапијска приступа,
- структура директних медицинских трошкова значајно се разликује између конзервативно и хируршки лечених болесника.

Анализа корелације биће обављена путем стандардне батерије тестова ANOVA користећи комерцијални софтвер IBM SPSS верзије 18.0. Графичка анализа податак биће обављена путем комерцијалног софтвера Systat Software SigmaPlot верзије 11.0 s. Сви подаци ће бити изражени у аритметичким срединама на скупу измерених вредности +/- стандардне девијације. Студентов Т-тест, X^2 тест и други статистички тестови биће примењени уколико се укаже потреба за тим. Статистички значајним сматраћемо налазе где је вероватноћа $P \leq 0,05$.

Значај истраживања:

Према нашим сазнањима до сада не постоји довољан корпус доказа о међусобном поређењу различитих терапијских протокола у лечењу БХП у смислу упоређивања метода лечења, оствареног квалитета живота и упоредних студија трошкова лечења. Постоји мањи број спроведених студија које су испитивале економску димензију конзервативног третмана, ТУРП и КП. Како напредовање овог обољења у значајној мери доприноси развоју морталитета, значајном губитку драгоцене радно способне популације средњег и старијег животног доба и нижем квалитету живота оболелих, од великог значаја би било утврдити да ли постоје краткорочне разлике у остваривању циљних клиничких исхода употребом лекова, ТУРП и КП у лечењу овог обољења. Такође је од дугорочног интереса увести примену у рутинској



клиничкој пракси перцепцију успеха лечења из угла пацијента тј. квалитет живота. А вишеструко ће бити корисно како за клиничаре тако и за органе управљања проценити каква је структура и условљеност потрошње дела болничког буџета намењеног лечењу БХП. Поређење ове три поцедуре треба да објасни разлику у односу улагања ресурса – здравствена добит пацијента између три уобичајена терапијска алгоритма.

Временски оквир:

Временски оквир реализације студије, уколико буде одобрена од стране надлежног Етичког комитета и обезбеде се неопходна финансијска средства, износио би око 24 месеца.

Литература:

1. Kirby RS, Kirby M, Fitzpatrick JM. Benign prostatic hyperplasia: counting the cost of its management. *BJU Int* 2010; 105(7): 901-2.
2. Dahami Z, Barjani F, Saghir O, Ben Elkhayat R, Moudouni MS, Sarf I. Combined inguinal hernia repair and transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hypertrophy. *J Chir (Paris)* 2009; 146(6): 549-52.
3. Armstrong N, Vale L, Deverill M, Nabi G, McClinton S, N'Dow J, Pickard R; BPE Study Group. Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study. *BMJ* 2009; 338.
4. Lourenco T, Armstrong N, N'Dow J, Nabi G, Deverill M, Pickard R, Vale L, MacLennan G, Fraser C, McClinton S, Wong S, Coutts A, Mowatt G, Grant A. Systematic review and economic modelling of effectiveness and cost utility of surgical treatments for men with benign prostatic enlargement. *Health Technol Assess* 2008; 12(35): 1-146, 169-515.
5. 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(5): 1007-16.
6. 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(7): 713-8.
7. 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(5): 487-92.
8. Ramsey EW. Office treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 1998; 25(4): 571-80.



9. Djavan B, Shariat S, Schäfer B, Marberger M. Tolerability of high energy transurethral microwave thermotherapy with topical urethral anesthesia: results of a prospective, randomized, single-blinded clinical trial. *J Urol* 1998; 160(3 Pt 1): 772-6.
10. Batista-Miranda JE, Molinuevo B, Pardo Y. Impact of lower urinary tract symptoms on quality of life using Functional Assessment Cancer Therapy scale. *Urology* 2007; 69(2): 285-8.
11. Llorente C, Ruiz M, Rejas Gutiérrez J, Esteban M, Villasante F, Hareendran A. Linguistic adaptation and validation of the Spanish version of the Benign Prostatic Hyperplasia-Patient Impact Measure (BPH-PIM). *Clin Drug Investig* 2006; 26(2): 103-12.
12. Ushijima S, Ukimura O, Okihara K, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T. Visual analog scale questionnaire to assess quality of life specific to each symptom of the International Prostate Symptom Score. *J Urol* 2006; 176(2): 665-71.
13. Stav K, Leibovici D, Goren E, Livshitz A, Siegel YI, Lindner A, Zisman A. Adverse effects of cystoscopy and its impact on patients' quality of life and sexual performance. *Isr Med Assoc J* 2004; 6(8): 474-8.
14. Chahal R, Sundaram SK, Gogoi NK. Assessment of voiding outcome, sexual function and quality of life two years following KTP/YAG hybrid laser prostatectomy. *Urol Int* 2000; 65(3): 125-9.
15. Shi J, Sun Z, Cai T, Yang L. Development and validation of a quality-of-life scale for Chinese patients with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 94(6): 837-44.
16. Guo Y, Shi J, Hu M, Sun Z. Construction and validation of a short-form quality-of-life scale for chinese patients with benign prostatic hyperplasia. *Health Qual Life Outcomes*. 2009; 7: 24.
17. Dukić M, Džojić J, Popov M, Dukić T, Gvozdenović LJ. Savremeno medikamentozno lečenje benigne hiperplazije prostate. *Medicina danas* 2010; 213 (9): 167-79.
18. Laketić D. Kvalitet života nakon prostatektomije. *Acta medica Medianae* 2005; 44(3): 15-9.
19. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol* 1992; 148(5): 1549-57.
20. Carballido Rodríguez J, Grunfeld Abellán A, Escudero Callen A, Gil Bermejo FJ, Regadera-Anechina L, Badía Llach X. Validation of the spanish version of the Benign Prostatic Hyperplasia Impact Index questionnaire. The Validart study. *Actas Urol Esp* 2008; 32(2): 230-9.
21. Milićević S, Vasić D. Impact of benign prostatic hyperplasia surgical treatment on voiding and urinary bladder filling symptoms. *Vojnosanit Pregl* 2010; 67(1): 55-8.