

Uretral Macroplastik-injektion til behandling af stressinkontinens hos kvinder

Overlæge Pia Sander, overlæge Alice Lone Mouritsen & professor Gunnar Lose

Amtssygehuset i Glostrup, Gynækologisk/obstetrisk Afdeling

Resumé

Introduktion: Macroplastik er et hyppigt anvendt stof til uretral injektionsbehandling af stressinkontinens. Formålet med undersøgelsen er at beskrive vores erfaringer med denne behandling.

Materiale og metoder: Treoghalvtreds kvinder med urodynamisk verificeret stressinkontinens, der blev skønnet uegnede til (76%) eller ikke ønskede sædvanlig kirurgisk behandling (24%), blev inkluderet i studiet. Kvinderne blev evalueret klinisk 3 mdr. postoperativt og ved et telefoninterview 5-46 mdr. efter injektionsbehandlingen.

Resultater: Tre mdr. postoperativt var 23% kontinente, og 58% havde fået bedret kontinens. Ved interview gennemsnitslig 21 måneder postoperativt var 21% kontinente og 47% bedre. 28% af kvinderne fik foretaget to injektioner. Der var ingen alvorlige komplikationer.

Diskussion: Vores resultater viser, at uretral injektionsbehandling er et rimeligt tilbud til kvinder, som skønnes uegnede til eller ikke ønsker sædvanlig kirurgisk behandling.

Uretral injektion (*bulking*) med forskellige stoffer har været anvendt i mange år til behandling af urininkontinens [1]. Metoden har overvejende været anvendt hos stressinkontinente med svær uretral insufficiens (*intrinsic sphincter deficiency*) [2]. Der har været anvendt mange forskellige stoffer som f.eks.: polytetrafluoroethylene (Teflon), kulkugler (Durasphere), silikonpartikler (Macroplastik), autolog fedt, bovin kollagen (Contigen) og dextranomer (Zuidex) [3-13]. Det ideelle materiale er endnu ikke fundet, idet de hidtil anvendte er forbundet med »bivirkninger« som partikelmigration, absorption, granulomdannelse, ardannelse og overfølsomhed [3-5].

Formålet med undersøgelsen er at beskrive vores erfaringer med Macroplastik-injektion, som har været anvendt på Gynækologisk Afdeling på Amtssygehuset i Glostrup siden 1997.

Materiale og metoder

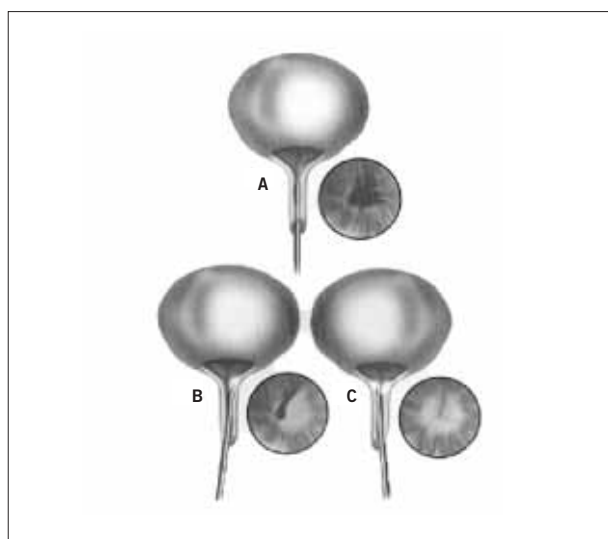
Denne retrospektive undersøgelsen er baseret på klinisk kontrol og telefoninterview med alle 53 kvinder, som fik foretaget Macroplastik-injektion i perioden fra den 1. april 1997 til den 1. november 2000. Indikation for behandlingen var dominerende stressinkontinens hos kvinder, der var uegnede til eller ikke ønskede sædvanlig kirurgisk behandling.

Præoperativt blev kvinderne undersøgt med anamnese,

gynækologisk undersøgelse, urinundersøgelse, 24 timers blevejningstest, to døgn væske-vandladnings-skema, spontant urinflow, ultrasonisk residualurinmåling og siddende cystometri (37° NaCl, 50 ml pr. min).

Gennemsnitsalderen var 62,6 år (31-90 år). 21% var ældre end 78 år. Toogtyve (42%) var tidligere blevet opereret for inkontinens, af dem var otte (15%) blevet opereret 2-3 gange. 6% var tidligere blevet strålebehandlet, og 13% havde gennemgået en større operation i det lille bækken for cancer eller en uretral fistel. Anamnestisk havde 53% stressinkontinens, og 47% havde blandingsinkontinens. Ni (16%) beskrev sværhedsgraden af deres inkontinens som grad 1, 33 (65%) som grad 2 og fire (8%) som grad 3 [14]. Alle anvendte bind eller bleer daglig. Præoperativt lækkede kvinderne i gennemsnit 133 g pr. døgn målt ved bletest (10-900 g pr. døgn). Ved cystometri fandt man, at 47 (89%) havde genuin stressinkontinens, og seks (11%) havde blandingsinkontinens med overaktiv detrusor terminalt ved cystometrivolumen >350 ml. Syv kvinder (13%) havde ≥grad 2-prolaps [15]. Seks fik foretaget samtidig vaginalplastik.

Injektionen blev udført i universel anæstesi eller i spinalanæstesi. Macroplastikken blev injiceret med en specialkonstrueret pistol via et cystoskop. Der blev injiceret 2-4 depoter submukøst ca. ½ cm distalt for blærehalsen i en mængde, så depoterne næsten lukkede blærehalsen (**Figur 1**). Hos over 90% blev injektionerne foretaget af den samme læge. Ved utilstrækkelig effekt ved tremånederskontrollen blev kvinderne tilbudt reinjektion.



Figur 1. Skematisk fremstilling af transuretral Macroplastik-injektion og endoskopisk billede af blærehalsen set fra midtthetra. A. Før injektion. B. Efter injektion på den ene side. C. Efter injektion på begge sider.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Ved semistrukturerede telefoninterview foretaget af to andre læger end operatøren 5-46 mdr. (gennemsnitslig 21 mdr.) efter injektionerne blev kvinderne spurgt om det subjektive resultat og om kontinensstatus. Helbredelse blev defineret som patientens subjektive angivelse af kontinens uden brug af bind. Bedring blev defineret som patientens subjektive angivelse af bedret kontinens. Tre mdr. efter injektionen blev journalerne gennemgået for resultater samt per- og postoperative komplikationer.

Metoder og definitioner følger International Continence Society's-rekommendationer [16]. Undersøgelsen blev godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Københavns Amt. Der blev anvendt χ^2 -test og Students t-test. Signifikansniveauet var 0,05.

Resultater

Treoghalvtreds konsekutivt udvalgte kvinder fik foretaget Macroplastik-injektion i løbet af tre et halvt år. Fyrre kvinder (76%) skønnedes uegnede til sædvanlig kirurgisk behandling (kolposuspension a.m. Burch eller *tension free vaginal tape* (TVT), og 13 (24%) ønskede det ikke.

Ved den kliniske kontrol 3 mdr. efter injektionen var 12 (23%) kontinente, og 31 (58%) angav bedret kontinens (Tabel 1). Femten kvinder (28%) fik foretaget re-injektion efter 4-11 mdr.

Ved interviewet 5-46 mdr. (gennemsnitslig 21 mdr.) efter den sidste injektion var 11 (21%) kontinente, og 25 (47%) havde fået forbedret kontinens (Tabel 1). Stressgraden blev signifikant forbedret ($p = 0,002$) (stressgrad (før/efter): grad 0 (0/19%), grad 1 (16/39%), grad 2 (65/13%) og grad 3 (8/4%).

I gennemsnit blev der injiceret 3,6 ml (1-7,8 ml) pr. patient. Indgrebet varede i gennemsnit 25 min (8-45 min).

I den umiddelbare postoperative periode blev der behandlet 14 (21%) tilfælde med cystitis (positiv urindyrkning) efter i alt 68 injektioner. Otte (15%) fik total urinretention, alle efter første behandling. Ti (9%) og tre (20%) fik delvis retention med stor residualurinvolumen efter hhv. første og anden injektion. De syv patienter blev behandlet kortvarigt med suprapubisk kateter, resten med ren intermitterende kateterisation (RIK). Ved telefoninterview havde en patient fortsat tømningssvær (pga. denerveret blære efter tidligere radikal hysterektomi) og anvendte RIK. En patient foretog RIK en gang i døgnet pga. tendens til residualurin og recidiverende cystitis. En patient angav ophævet urgeinkontinens, seks (11%) angav

nyopstået urgeinkontinens og en klagede over hyppig dysuri uden infektiøs genese.

Kontinente og bedrede patienter blev sammenlignet med patienter, som ikke havde nogen effekt af behandlingen. Der var ingen forskel på de to grupper mht. alder, hormonstatus, tidligere antiinkontinenskirurgi, detrusorinstabilitet præoperativt, bletestlækage, reinjektion eller injiceret mængde Macroplastik.

Diskussion

I lighed med resultaterne af andre undersøgelser [6-9] viser vore resultater, at Macroplastik-injektion er helt eller delvis effektiv hos 81% og 68% hhv. 3 og gennemsnitslig 21 mdr. efter. I »langtidsstudier« 1-5 år efter injektion [4, 7-11] vises der kun effekt hos 48-59%. Der synes således at være aftagende effekt, hvilket kan skyldes fibrose i urethra, resorption af stoffet eller »læk« fra injektionsstederne. Migration ses kun i ringe grad efter Macroplastik-injektion, idet >90% af silikonepartiklerne er >100 μm [5].

Injektionsbehandling har i vid udstrækning været anvendt hos kvinder, som tidligere er blevet opereret for inkontinens, hvilket gjaldt for 42% af kvinderne i denne undersøgelse. Effektiviteten var ikke signifikant bedre hos de 58%, hvor Macroplastik-injektion var primær behandling.

Det kan være teknisk vanskeligt at placere stoffet præcis submukøst ca. $\frac{1}{2}$ cm distalt for blærehalsen. Injektion kan foretages transuretralt/periuretralt under endoskopisk/evt. ultrasonisk kontrol eller blindt via et device. Hvis injektionen foretages for superficielt, risikerer man, at slimhinden brister, og stoffet lækker til urethra. Hvis injektionen foretages for dybt, må man anvende større mængder af stoffet. Injektion uden synskontrol via device er både upræcis og fordyrende.

Der er generelt få og kortvarige komplikationer ved behandlingen [7, 9, 11]. Postoperativ cystitis forekom hos 6-7% i andre studier [4, 10], mens 21% i dette studie måtte behandles for cystitis postoperativt. Formentlig kan antallet nedbringes ved konsekvent præoperativ screening og antibiotikaproyfylakse i forbindelse med indgrebet, som nu anvendes rutinemæssigt på afdelingen. Harris [8] fandt, at 10% fik de novo urgeinkontinens efter injektion, hvilket svarer til vore resultater. I flere undersøgelser rapporteres der om urinretention umiddelbart postoperativt hos 2,5-59,5% [8, 10, 17]. I denne undersøgelse havde hhv. 15% og 9% helt eller delvis retention i dagene efter Macroplastik-injektion. Kun en patient havde fortsat tømningssvær og anvendte RIK efter 21 mdr., og en foretog RIK en gang i døgnet pga. tendens til residualurin og recidiverende cystitis.

Der er ikke rapporteret om alvorlige komplikationer efter Macroplastik-injektioner. Letal lungeemboli er set efter injektion med autolog fedt, hvorfor denne behandling er forladt. Teflon anvendes heller ikke mere pga. partikelmigration. Macroplastik giver ikke allergiske reaktioner, som kan ses ved bovin kollagen-injektion.

Tabel 1. Subjektivt resultat.

	3 mdr. postoperativ n (%)	5-46 mdr. postoperativ n (%)
Kontinent	12 (23)	11 (21)
Meget bedre	16 (30)	16 (30)
Lidt bedre	15 (28)	9 (17)
Uændret/forværret	9 (17)/0	11 (21)/4 (7)
Døde	0	2 (4)
Ikke kontrol	1 (2)	0

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Komplikationsfrekvensen efter Macroplastik-injektion er lav sammenlignet med komplikationsfrekvensen ved klassiske kontinensoperationer. Til gengæld er helbredelsesprocenten lavere. Efter strikte objektive kriterier var hhv. 66% og 57% kontinente et år efter TVT og kolposuspension [18, 19].

I de fleste undersøgelser får 22-35% af patienterne foretaget reinjektion [7, 12]. I vor undersøgelse fik 28% foretaget reinjektion. Vi brugte et relativt lille volumen, i gennemsnit 3,6 ml pr. patient. Muligvis kunne resultaterne forbedres ved at anvende større volumen. Der er dog ikke holdepunkter for dette hverken i litteraturen [20] eller i dette studie, hvor der ikke var korrelation mellem injiceret volumen og helbredelsesprocent.

Det store antal reinjektioner og det injicerede volumen medfører, at behandlingen er relativ dyr. Til sammenligning er prisen på 3,6 ml Macroplastik ca. 8.460 kr. mens en TVT-slynge koster ca. 2.900 kr. Injektionsbehandling må dog betragtes som et mindre indgreb med færre komplikationer, mindre postoperativ pleje og kortere rekonvalescens (få dage). Baseret på det samlede resurseforbrug kan uretral injektionsbehandling vise sig at være omkostningseffektiv. I denne undersøgelse blev injektionen foretaget i universel anæstesi eller spinalanæstesi. På afdelingen udføres der i dag udelukkende injektionsbehandling i lokal analgesi anlagt langs urthra, hvilket gør indgrebet mere simpelt og skånsomt.

Der er ikke konsensus om indikation for uretral injektionsbehandling. Amerikanske forfattere har peget på følgende indikationsområder: 1) kvinder, som ikke er kandidater til konventionel kirurgisk behandling, 2) kvinder, som ønsker »konservativ« behandling, 3) kvinder, som ønsker at undgå rekonvalescensperiode, 4) kvinder, som ønsker at få flere børn, og 5) kvinder, som ikke er blevet helt kontinente efter sædvanlig kirurgisk behandling [3]. Endvidere finder vi, at man kan overveje uretral injektionsbehandling, hvis risikoen for postoperativ tømningssværvær er øget pga. hypoaktiv detrusorfunktion, idet brugspresseassisteret blæretømning kan anvendes i modsætning til efter slyngeoperation, hvor anvendelse af bugpresse strammer slyngen yderligere og dermed obstruerer.

Der er ikke klar dokumentation for, at de tilgængelige stoffer har forskellig effektivitet. Der udvikles fortsat nye stoffer i håb om at bedre effektiviteten og reducere bivirkningerne. Det bliver interessant, om injektion med stamceller, hvilket er foretaget med succes i dyreforsøg, vil kunne anvendes hos mennesker.

Vores resultater i dette tungt belastede patientmateriale, hvor 76% var fundet uegnet til konventionel kirurgi og altså ikke umiddelbart havde andre behandlingstilbud, er acceptable. Uretral injektionsbehandling har en plads i det kirurgiske armamentarium til behandling af urininkontinens.

Litteratur

- Meyer L. To tilfælde af incontinentia urinæ helbredede ved parafininjektioner. *Ugeskr Læger* 1904;104:5.
- Duckett JRA. The use of periurethral injectables in the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:390-6.
- Kobashi KC, Leach GE. Injection therapy for female urinary incontinence. *Infect Urol* 2002;23:9-19.
- Koelbl H, Saz V, Doerfler D et al. Transurethral injection of silicone microimplants for intrinsic urethral sphincter deficiency. *Obstet Gynecol* 1998;92:332-6.
- Henly DR, Barrett DM, Weiland TL et al. Particulate silicone for use in periurethral injections: local tissue effects and search for migration. *J Urol* 1995;153:2039-43.
- Henalla SM, Hall V, Duckett JRA et al. A multicentre evaluation of a new surgical technique for urethral bulking in the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1035-9.
- Sheriff MKM, Foley S, Mcfarlane J et al. Endoscopic correction of intractable stress incontinence with silicone micro-implants. *Eur Urol* 1997;32:284-8.
- Harriss DR, Iacovou JW, Lemberger RJ. Peri-urethral silicone microimplants (Macroplastique) for the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Urol* 1996;78:722-8.
- Peeker R, Edlund C, Wennberg A-L et al. The treatment of sphincter incontinence with periurethral silicone implants (Macroplastique). *Scand J Urol Nephrol* 2001;36:194-8.
- Radley SC, Chapple CR, Mitsogiannis IC et al. Transurethral implantation of Macroplastique for the treatment of female stress urinary incontinence secondary to urethral sphincter deficiency. *Eur Urol* 2001;39:383-9.
- Barranger E, Fritel X, Kadoch O et al. Results of transurethral injection of silicone microimplants for females with intrinsic sphincter deficiency. *J Urol* 2000;164:1619-22.
- Anders K, Khullar V, Cardozo L et al. Gax collagen or Macroplastique does it make a difference?. *Neurourol Urodynam* 1999;18:297-8.
- Stenberg Å, Larsson G, Johnson P et al. DiHA Dextran Copolymer, a new biocompatible material for endoscopic treatment of stress incontinent women. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1999;78:436-42.
- Ingelman-Sundberg A, Ulmsten U. Urininkontinens hos kvinnan. *Läkartidningen* 1976;73:4518-22.
- Beecham CT. Classification of vaginal relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:957-8.
- Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1988;114:5-19.
- Kobashi KC, Govier FE, O'Reilly KJ et al. Acute urinary retention following Durasphere injection therapy does not correlate with patient improvement of satisfaction. *Int Urogyn J Suppl* 2002;13:55-6.
- Kuuva N, Nilsson CG. A nationwide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape (TVT) procedure. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2002;81:72-7.
- Ward K, Hilton P. Prospective multicentre trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ* 2002;325:67-70.
- Pickard R, Reaper J, Wyness L et al. Periurethral injection therapy for urinary incontinence in women (Cochrane review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.