

En tiårig retrospektiv opgørelse over patienter opereret for hypospadi

Læge Camilla Asklund & overlæge Bent Kirkby

Herlev Hospital, Plastikkirurgisk Afdeling V

Resume

Introduktion: Den kliniske undersøgelse og kirurgiske behandling af patienter med hypospadi på Plastikkirurgisk Afdeling V, Herlev Hospital, er evalueret.

Materiale og metoder: Der er foretaget en retrospektiv journalopgørelse over 96 ikke tidligere opererede hypospadipatienter i perioden 1993-2003. I alt 58 patienter blev opereret med en modificeret enstadietprocedure, som kombinerer Scuderis vertikale vaskulariserede ϕ -lap af penisforhud med en V-lap-glanuloplastik. Opfølgningstiden var standardiseret til tre måneder postoperativt. De øvrige patienter blev opereret med anvendelse af tidligere godkendte standardprocedurer (n = 38).

Resultater: Ved enstadietproceduren var det kosmetiske og funktionelle resultat tilfredsstillende. Fistelkomplikationsraten var 8,6% (5,2% behøvede reoperation), og striktur/stenosekomplikationsraten var 6,7%. Antallet af operationer pr. patient blev nedsat fra 4,57 (Poulsens tostadiemetode) og 1,88 (andre teknikker) til 1,26 med den modificerede enstadietprocedure.

Konklusion: På Plastikkirurgisk Afdeling V har man igennem flere år behandlet børn med hypospadi med forskellige kendte operationsmetoder, som desværre alle medførte hyppige indlæggelser. Dette ændredes, efter man i 1997 indførte en enstadietprocedure, som viste sig at give tilfredsstillende kosmetiske og funktionelle resultater med en lav morbiditet. Opgørelsen anskueliggør svære mangler og metodiske problemer i forskningsområdet, hvilket må opfordre til en standardiseret og systematisk national registrering af patienter med denne misdannelse.

Hypospadi er en medfødt misdannelse af de mandlige urinveje. Misdannelsen er karakteriseret ved en abnorm lokalisation af meatus externus urethrae, som afhængig af lidelsens sværhedsgrad kan være på undersiden af glans eller corpus penis, på scrotum eller i sjældne tilfælde i perineum. Ofte ses tillige ventral krumning af penis. Det internationale register EUROCAT har anført prævalensen af nyfødte med hypospadi (eksklusive glanulær hypospadi) i Danmark i 1997-2001 til at være 12,85 pr. 10.000 totale antal fødsler (www.eurocat.ulster.ac.uk), mens man i et nyligt publiceret prospektivt kohortestudie fandt en næsten fem gange højere forekomst af hypospadi ved fødslen (inklusive glanulær hypospadi) [1]. Ætiologien er stadig uafklaret, men anses for at være multifaktoriel, idet man i studier har påvist både genetiske [2] og miljømæssige faktorer [3]. Det er tillige blevet foreslået, at hypospadi, kryptorkisme, nedsat sædkvalitet og testikkelkræft

udgør et muligt testikulært dysgenesesyndrom (TDS) udløst af prænatale faktorer [4]. De fire »TDS-tilstande« deler mange risikofaktorer og er derudover risikofaktorer for hinanden [5].

Hypospadi giver såvel funktionelle som kosmetiske gener. Behandlingen er en kirurgisk specialopgave, som i Danmark varetages af plastikkirurger, børnekirurger og urologer. Siden slutningen af 1800-tallet er der i litteraturen beskrevet over 200 teknikker til operation af hypospadi. Årsagen til de mangeartede teknikkers opståen må ses som en følge af den kirurgiske behandlings tekniske vanskelighed med en høj forekomst af komplikationer og misdannelsens forskelligartede kliniske manifestationer. På Plastikkirurgisk Afdeling V, Amtssygehuset i Herlev blev der i 1997 indført en ny enstadietoperationsteknik [6, 7], idet de hidtil benyttede teknikker (Poulsens tostadietsteknik og Mustardés procedure) ofte resulterede i reoperationer. Den nye enstadiemodifikation kombinerer Scuderis vaskulariserede vertikale preputiale ϕ -lap [6] og kirurgiske principper fra Horton og Devine (V-lap-glanuloplastik og skrå suturlinjer ved uretroplastikkens proksimale anastomose) [7] (**Figur 1**). I denne retrospektive opgørelse evalueres, om dette skift til en nyere, lovende operativ metode havde en positiv effekt på behandlingen, og om den præoperative kliniske undersøgelse og postoperative kontrol var optimal.

Materiale og metode

Via journalgennemgang på Plastikkirurgisk Afdeling V foretog vi en retrospektiv opgørelse over patienter opereret for hypospadi i perioden fra april 1993 til maj 2003. I alt 108 patienter blev opereret, af dem blev 12 ekskluderet på grund af tidligere operation andetsteds. De resterende 96 blev inkluderet i opgørelsen.

Hypospadi er klassificeret efter placeringen af uretralåbningen, meatus externus urethrae. Indtil efteråret 2003 kunne misdannelsen som følge af de gældende diagnosekoder fra Sundhedsstyrelsen kun inddeles i hypospadi glandis (Q54.0), hypospadi corporis penis (Q54.1), hypospadi penoscrotalis (Q54.2) og hypospadi perinealis (Q54.3) (**Figur 2**). I denne opgørelse har vi klassificeret vore patienter efter en anatomisk lokalisation som definerer den hyppigst forekommende type, koronal hypospadi, som havende orificium externum i sulcus coronalis eller 2 mm proksimalt eller distalt herfor.

Ud fra diagnosekodning fra Sundhedsstyrelsen var 18% glanulære (Q54.0), 73% korporale (Q54.1), 4% penoskrotale (Q54.2) og 4% uspecificerede (Q54.8). Ved journalgennemgang var den klinisk diagnosticerede fordeling efter vores klassifikation således, at 15% var glanulære, 58% koronale (distalt

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

koronale og proksimalt koronale), 21% korporale (distalt korporale og centralt korporale), 6% penoskrotale og 1% uoplyst (Figur 2).

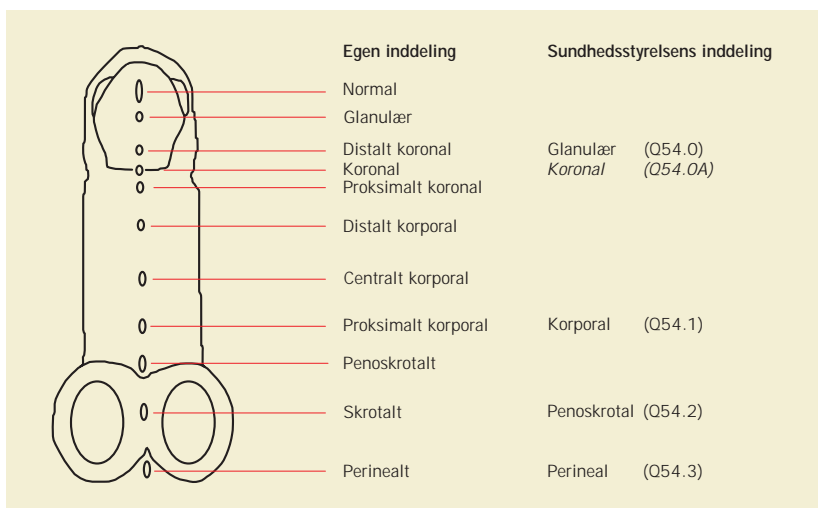
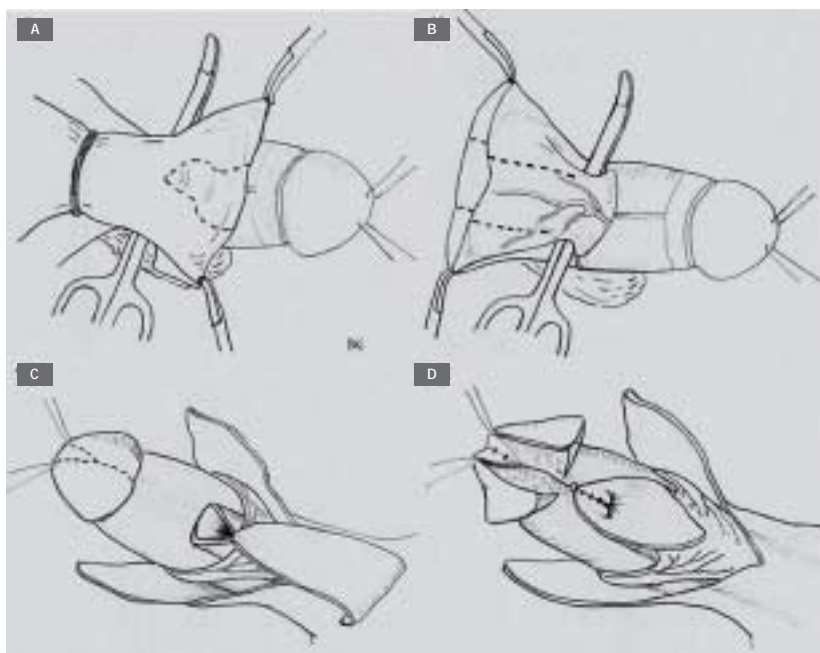
Fra 1997 til 2003 blev 58 patienter opereret af den samme kirurg med en nyudviklet enstadietprocedure (modificeret vaskulariseret vertikal preputial ø-lap kombineret med V-lap-glanuloplastik (Figur 1)), benævnt Horton-Scuderi [6, 7] (10% glanulære typer, 50% koronale, 24% korporale, 3% penoskrotale og 2% uoplyst). Fra 1993 til 1997 blev 21 patienter opereret med Poulsens tostadiemetode (10% glanulære, 62% koronale, 19% korporale), og 17 patienter blev opereret med andre teknikker (15 patienter ad modum Mustardé, en patient ad modum MAGPI (*the meatal advancement and glanuloplasty procedure*) og en patient med operationsteknikken for urethra

breve). I denne periode blev operationerne fortrinsvis udført af den samme operatør, som senere opererede med Horton-Scuderi-metoden.

Medianalderen for patienter, som blev opereret med den nye teknik, var fem år (spændvidde 3-35 år). Medianalderen for patienter opereret henholdsvis ad modum Poulsen og med andre teknikker var fire år (spændvidde 2-11 år) og fem år (spændvidde 2-25 år).

Journaloplysninger vedrørende testisforhold forelå kun for 56 patienter ud af 96 (53%). Blandt disse var der otte patienter med retentio testis (14%) - heraf en med bilateral retentio testis. Med hensyn til familiære dispositioner var oplysningerne yderst sparsomme (en far og en bror var oplyst at have hypospadi). Opfølgningstiden var standardiseret til tre måneder

Figur 1. A. Der er anlagt *tourniquet* ved roden af penis. Forhuden er frigjort cirkulært, og centralt på dens omslagsfold er markeret den vaskulære hud til brug for dannelse af det distale uretralsegment. B. Den centrale hudø er markeret på den frilagte forhuds underside. Det karførende subkutane bindevæv er isoleret fra huden. Et instrument er ført mellem de to lag, således at huden kan udkæres med bevaret proksimal karstilk. C. Penis er ført gennem en tildannet spalte centralt på hudøens stilk, så den nu ligger på ventralsiden af penis og ventralt for den resecerede patologiske del af urethra. Hudøens spids er indsyet i det centralt spaltede urethra som start på tubulering af denne. D. Den vaskulære hudø er tubuleret halvvejs til dannelse af et neourethra med epitelsiden luminalt. En trekantet hudlap ved spidsen af glans indfældes til sidst i hudrøret for at hindre stenosedannelse.



Figur 2. Indtil efteråret 2003 var det ikke muligt at klassificere de hyppigst forekommende hypospadi-former (de koronale) som en enhed. I udenlandske opgørelser henregnes de coronanære former ofte under de glanulære.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

postoperativt. Uroflowmetri som et objektive parameter for det funktionelle resultat blev først udført efter 2002 som præ- og postoperativ standardundersøgelse.

Resultater

Af de 58 patienter, som blev opereret med den nye engangsprocedure, fik 8,6% umiddelbart fistler. Efter to måneder var de hos to lukket spontant, hvorfor kun tre patienter behøvede reoperation (5,2%). En voksen patient (35 år) fik spontan ruptur af rekonstruktionen og blev reopereret ad modum Byars. Stenose/strikturkomplikationsraten var 6,7%.

Af de 21 patienter opereret ad modum Poulsen fik hele 86% accidentielle fistler, og 14,3% fik striktur/stenose. 13,3% af de 15 Mustardé-opererede fik fistler, og 13,3% fik striktur/stenose (**Tabel 1**).

Antallet af operationer pr. patient var 1,26 for patienter opereret med den nye teknik, 3,57 (4,57 inklusive andetstadiet) med ad modum Poulsen og 1,88 med andre teknikker.

Det kosmetiske resultat fandtes anamnestic (forældre) og objektive (operatør) tilfredsstillende ved den nye teknik. Da man ved metoden benytter forhuden til rekonstruktion af urinrøret, fremstår der et »omskåret« udsende, hvilket blev accepteret af alle forældrene. Der var ingen krumning eller deviation, og meatus urethrae fandtes lokaliseret på spidsen af glans.

Diskussion og konklusion

Vores resultater viser, at antallet af operationer pr. patient blev nedsat ved skift til den nye metode, og at antallet af komplikationer faldt. Det kosmetiske resultat blev fundet tilfredsstillende af såvel forældre som operatør. Metoden er en modifikation af Scuderis teknik [6], og vores komplikationsrate er sammenlignelig med Santanellis opgørelse i 2001 af 47 patienter opereret ad modum Scuderi, hvoraf 2% fik fistler, og 9% fik mild stenose [8].

Vores evaluering af de postoperative forhold er dog begrænset af en kort opfølgningstid på tre måneder. For at opnå kendskab til de langsigtede funktionelle og kosmetiske resultater er langtidsopfølgning ønskelig. Man kunne i den sammenhæng argumentere for en standardiseret opfølgningstid på tre måneder og et år postoperativt samt en præ- og postpubertær kontrol. Endvidere er den kliniske vurdering af

penis i høj grad subjektiv og vurderingen af vandladningen vanskelig. Selv med miktionsundersøgelser kan det være vanskeligt at vurdere det funktionelle resultat, idet uroflowkurver ofte er abnorme efter en uretralrekonstruktion [9]. Disse forhold gør det selvsagt vanskeligt at validere de enkelte kirurgiske metoder i forhold til hinanden.

Før i tiden var det almindeligt, at man udskød den kirurgiske behandling af hypospadi, til børnene var i skolealderen. På grund af forbedrede kirurgiske teknikker og anæstesi samt fokus på barnets psykiske vel og vel har vi valgt at foretage operationen omkring treårsalderen. I flere studier har man fundet, at 6-12-månedersalderen er det ideelle tidspunkt for operation, hvor det anæstesiologisk-kirurgiske traume har mindst effekt på den psykologiske udvikling (emotionel udvikling, krops- og kønsbevidsthed samt kognitiv udvikling) [10, 11]. Da operation på børn i denne alder stiller specielle krav rent kirurgisk og anæstesiologisk, er det essentielt, at man har optimale resurser præ-, per- og postoperativt. *Bracka* [12] fandt derimod, at treårsalderen var optimal. Både fordi barnet koopererer bedre, men også fordi det operationstekniske niveau er klart bedre end hos de helt små børn. Den væsentligste grund til psyko-seksuelle problemer skyldes, ifølge *Bracka*, et dårligt operationsresultat og følger efter reoperationer på grund af fisteldannelse.

Journalgennemgangen af den præoperative vurdering vedrørende testisforhold viste sig overraskende at være yderst mangelfuld. Sammenlignet med forekomsten af kryptorkisme i den danske normalbefolkning (1,9% i tremånedersalderen, jf. et nyligt publiceret prospektivt studie [13]) fandt vi en høj forekomst af kryptorkisme (14%) blandt patienter, hvor dette var oplyst.

Der foreligger opgørelser, som viser, at der ses en øget forekomst af kromosomabnormiteter, retentio testis, ingvinalhernier, nyreabnormiteter og andre kongenitte anomalier hos hypospadipatienter [14]. *Khuri et al* undersøgte 1.070 patienter med hypospadi og fandt en forekomst af kryptorkisme på 9,3% og en forekomst af ingvinalhernier på 9,1%. I svære tilfælde af hypospadi (penoskrotal og perineal type) steg incidensen til henholdsvis 31,6% og 17%. Ligeledes fandt *Weidner et al* [15] i deres danske registerstudie, at 92 ud af 1.345 patienter (6,8%) med hypospadi også var registreret med diagnosekoden kryptorkisme. Det er derfor blevet diskuteret, i hvilket

Tabel 1. Operationstyper og komplikationsrater.

Postoperative komplikationer	Ny teknik (Horton-Scuderi) (n = 58), n (%)	Poulsen (tostadieoperation) (n = 21), n (%)	Andre teknikker		
			Mustardé (n = 15), n (%)	MAGPI (n = 1), n (%)	operationsteknik for urethra breve (n = 1), n (%)
Fistler	3 (5,2) ^a	18 (86,0)	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)
Stenose/striktur	4 (6,7)	3 (14,3)	2 (13,3)	0 (0)	0 (0)

a) Primært fem patienter med fistler (8,6%), hvoraf de hos to var lukket spontant ved tremånederskontrollen. MAGPI: meatal advancement and granuloplasty procedure.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

omfang man skal screene hypospadipatienter for eventuelle associerede lidelser [16, 17]. Der er enighed om, at alle patienter med hypospadi skal undersøges for kryptorkisme. Ved bilateral kryptorkisme og svær hypospadi skal der foretages karyotypning for at udelukke intersextilstand [16]. Forekomsten af anomalier af de øvre urinveje ved distal hypospadi er sjældent, hvorfor yderligere udredning ikke er nødvendig [14, 17]. Ved svær hypospadi anbefales derimod ultralydscreening af urinveje og eventuelt urografi [18].

Vi fandt, at Sundhedsstyrelsens oprindelige diagnosesystem umuliggjorde en korrekt registrering af hypospadietype, idet lokalisering af meatus externus i eller omkring sulcus coronalis ikke var indbefattet i diagnosekodningssystemet. Fra efteråret 2003 accepterede Sundhedsstyrelsen en subklassifikation Q54.0A for koronale hypospadiformer, hvori også bør medregnes de hyppige coronanære (distale og proksimale koronale hypospadietyper). Herved kan hypospadietype klassificeres korrekt. Dette afklarer dog ikke klassifikationen entydigt, idet de distale koronale hypospadi i udenlandske opgørelser henregnes under gruppen »glanulær hypospadi« [19, 20]. Disse omstændigheder illustrerer svagheden ved opgørelser af hypospadi baseret på registerbaserede data.

Samlende ansukeliggør opgørelsen svære diagnostiske og metodiske problemer i forskningsområdet, hvilket indikerer behov for en standardiseret og systematisk national registrering af patienter med denne misdannelse. Et sådant register vil give mulighed for langtidsopfølgning med hensyn til såvel operative som funktionelle, kosmetiske og fertilitetsmæssige forhold.

Korrespondance: *Camilla Asklund*, Klinik for Vækst og Reproduktion, GR-5064, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: camilla.asklund@rh.dk

Antaget: 10. maj 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Vi takker administrerende overlæge *Karin Dahlstrøm*, Plastikkirurgisk Afdeling V, Herlev Hospital, for støtte til indeværende projekt. Endvidere takkes overlæge, ph.d. *Niels Jørgensen*, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, for kritisk gennemlæsning og diskussion af manuskriptet.

Litteratur

- Boisen K, Chellakooty M, Schmidt I et al. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4041-6.
- Bauer SB, Bull MJ, Retik AB. Hypospadias: a familial study. *J Urol* 1979; 121:474-7.
- Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect* 2001;109:1175-83.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:972-8.
- Asklund C, Jørgensen N, Jensen TK et al. Biology and epidemiology of testicular dysgenesis syndrome. *BJU Int* 2004;93:6-11.
- Scuderi N, Campus GV. A new technique for hypospadias one-stage repair. *Chir Plastica* 1983;7:103-9.
- Horton CE, Devine CJ, Jr., Netter FH. Hypospadias and epispadias. *Clin Symp* 1972;24:nr. 3.
- Santanelli F, Blomqvist G, Paolini G et al. Correction of hypospadias with a vertical preputial island flap. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001; 35:301-4.
- Mouriquand PD, Mure PY. Current concepts in hypospadiology. *BJU Int* 2004;93(suppl 3):26-34.
- Manley CB. Elective genital surgery at one year of age: psychological and surgical considerations. *Surg Clin North Am* 1982;62:941-53.
- Schultz JR, Klykylo WM, Wacksman J. Timing of elective hypospadias repair in children. *Pediatrics* 1983;71:342-51.
- Bracka A. A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg* 1989;42:251-5.
- Boisen KA, Kaleva M, Main KM et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004; 363:1264-9.
- Khuri FJ, Hardy BE, Churchill BM. Urologic anomalies associated with hypospadias. *Urol Clin North Am* 1981;8:565-71.
- Weidner IS, Møller H, Jensen TK et al. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. *J Urol* 1999;161:1606-9.
- Albers N, Ulrichs C, Gluer S et al. Etiologic classification of severe hypospadias. *J Pediatr* 1997;131:386-92.
- Smith EP, Wacksman J. Evaluation of severe hypospadias. *J Pediatr* 1997; 131:344-6.
- Zaontz MR, Packer MG. Abnormalities of the external genitalia. *Pediatric Urology* 1997;44:1267-97.
- Avellan L. The incidence of hypospadias in Sweden. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975;9:129-39.
- Sweet RA, Schrott HG, Kurland R et al. Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970. *Mayo Clin Proc* 1974;49:52-8.

Lægemiddelstyrelsen

Mulighed for forhøjet tilskud til epilepsipatienter med særlig høj terapeutisk tærskel

Lægemiddelstyrelsen har besluttet fremover at anvende følgende praksis ved vurdering af ansøgninger om forhøjet tilskud til epilepsipatienter med særlig høj terapeutisk tærskel:

Epilepsipatienter, som har en høj terapeutisk tærskel, og som er vanskelige at indstille på terapeutisk dosis, uden at de får klinisk uacceptable bivirkninger, kan få forhøjet tilskud til et epilepsilægemiddel, som er dyrere end tilskudsprisen.

For lægemidler, der indeholder lamotrigin, drejer det sig om epilepsipatienter, som efter optitrering først bliver anfaldsfrie eller opnår acceptabel anfaldskontrol ved en medicinfastende plasmakoncentration (målt umiddelbart før indtag af morgendosis) af lamotrigin på over 30 mikromol/l. I ansøgningen skal anføres dels dato for påbegyndelse og optitrering af behandlingen, dels plasmakoncentration ved anfaldsfrihed/acceptabel anfaldskontrol. Hvis patienten er startet behandling med et lægemiddel, der på det pågældende tidspunkt var dyrere end tilskudsprisen, skal dette begrundes i ansøgningen.

Denne praksisændring er ikke evidensbaseret, men tager hensyn til de få epilepsipatienter, der har størst risiko for at opleve klinisk uacceptable problemer ved skift mellem synonyme lægemidler, da denne kategori af epilepsipatienter kan være særligt følsom over for selv meget små ændringer i plasmakoncentration.

Ansøgningsskemaet om forhøjet tilskud er tilføjet et separat afsnit for epilepsipatienter med særlig høj terapeutisk tærskel. Skemaet kan hentes af læger på www.laeger.dk. Det er også muligt for læger med digital signatur at ansøge om forhøjet tilskud elektronisk. Dette gøres via www.sundhed.dk – Medicinprofilen.