

Aus der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen  
Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. med. Dietrich von Schweinitz

Die endoskopische Antirefluxplastik in der Behandlung des  
vesikoureterorenenal Refluxes bei Säuglingen und Kleinkindern bis 15 Monate

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen  
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Shireen Abu Samra

aus Fulda

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h. c. H.-G. Dietz

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. R. Waidelich

Dekan: Prof. Dr. med. dent. R. Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.02.2016

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Ziel der Arbeit	6
1.2. Definition des vesikoureterorenenalen Refluxes und Einteilung in primären und sekundären vesikoureterorenenalen Reflux	6
1.3. Epidemiologie	7
1.4. Embryologie, Anatomie und Pathologie	8
1.4.1. Embryologie und Pathologie	8
1.4.2. Anatomie und Pathologie	10
1.5. Klassifikation des vesikoureterorenenalen Refluxes	12
1.6. Spontaner Verlauf des vesikoureterorenenalen Refluxes	15
1.6.1. Spontanmaturation	15
1.6.2. Komplikationen	17
1.7. Diagnostik des vesikoureterorenenalen Refluxes	18
1.7.1. Sonographie und echoverstärkte Miktionsurosonographie	18
1.7.2. Miktionszysturethrographie	20
1.7.3. Statische und dynamische Nierenszintigraphie	20
1.7.4. Direkte und indirekte Nuklid-Miktionszysturethrographie	22
1.7.5. Zystoskopie	23
1.8. Therapie des vesikoureterorenenalen Refluxes	23
1.8.1. Die konservative Therapie	23
1.8.2. Die invasiven Verfahren	25
1.8.2.1. Die endoskopische Antirefluxplastik	25
1.8.2.2. Die operativen Verfahren	28
1.9. Darstellung der aktuellen Leitlinien	31
1.9.1. Leitlinien der European Association of Urology (EAU)	31
1.9.2. Leitlinien der American Urological Association (AUA)	33
2. Material und Methoden	35
2.1. Das Patientenkollektiv	35
2.2. Das therapeutische Vorgehen	35
2.3. Statistische Methoden	36
3. Ergebnisse	
Allgemeine Patientenmerkmale, Ein- und Ausschlusskriterien	37
3.1. Patienten mit renalen Einzelsystemen	37
3.1.1. Patientenmerkmale	37
3.1.2. Grund der Erstvorstellung	38
3.1.3. Sonographischer Befund bei Erstvorstellung	39
3.1.4. Szintigraphischer Befund vor der Behandlung	40

3.1.5.	Schweregrad und Seitverteilung des vesikoureterorenalen Refluxes vor der Behandlung	42
3.1.6.	Schweregrad des vesikoureterorenalen Refluxes im Behandlungsverlauf	44
3.1.6.1.	Schweregrad des VUR nach der ersten Unterspritzung	44
3.1.6.2.	Schweregrad des VUR nach der zweiten Unterspritzung	47
3.1.6.3.	Schweregrad des VUR nach der dritten Unterspritzung	50
3.1.7.	Behandlungsverlauf ausgehend vom Schweregrad des vesikoureterorenalen Refluxes zu Beginn der Behandlung	51
3.1.7.1.	VUR Grad 1 zu Beginn der Behandlung	51
3.1.7.2.	VUR Grad 2 zu Beginn der Behandlung	51
3.1.7.3.	VUR Grad 3 zu Beginn der Behandlung	52
3.1.7.4.	VUR Grad 4 zu Beginn der Behandlung	53
3.1.7.5.	VUR Grad 5 zu Beginn der Behandlung	53
3.1.7.6.	Zusammenfassende Darstellung der Gesamt-Heilungsrate	54
3.1.8.	Klinischer Verlauf der Patienten mit renalen Einzelsystemen	57
3.1.8.1.	Infektionsprophylaxe	57
3.1.8.2.	Harnwegsinfektionen	57
3.1.8.3.	Verlaufsszintigraphie	59
3.1.8.4.	Folgeeingriffe	60
3.1.8.5.	Sonographisches und klinisches Follow-up	60
3.2.	Kurzdarstellung der Patienten mit Doppelniere mit Ureter duplex	62
3.2.1.	Patientenmerkmale	62
3.2.2.	Grund der Erstvorstellung und sonographischer Befund	62
3.2.3.	Szintigraphischer Befund vor der Behandlung	63
3.2.4.	Schweregrad und Verlauf des vesikoureterorenalen Refluxes vor und nach der Behandlung	64
3.2.5.	Zusammenfassende Darstellung der Heilungsrate und Folgeeingriffe	65
3.2.6.	Klinischer Verlauf der Patienten mit Doppelniere mit Ureter duplex	66
3.2.6.1.	Infektionsprophylaxe	66
3.2.6.2.	Harnwegsinfektionen	66
3.2.6.3.	Sonographisches und klinisches Follow-up	66
4.	Diskussion	67
5.	Zusammenfassung	77
6.	Literaturverzeichnis	80
7.	Abkürzungsverzeichnis	91
8.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	92
9.	Danksagung	95
10.	Lebenslauf	96

# **1. Einleitung**

## **1.1. Ziel der Arbeit**

Der vesikoureterorenale Reflux (VUR) ist definiert als das Zurückfließen von Urin in den Ureter respektive das Nierenbecken und wird in fünf Schweregrade unterteilt.

Der Krankheitswert des VUR liegt in der Entstehung von fieberhaften Harnwegsinfektionen (HWI) bis hin zur Urosepsis, welche wiederum zu Nierennarben und demnach zu irreversiblen Nierenparenchymschäden (Refluxnephropathie, RN) und in seltenen Fällen zu einer terminalen Niereninsuffizienz führen können.

Aufgrund der hohen Wahrscheinlichkeit einer Spontanmaturation des VUR – insbesondere der niedriggradigen Formen und bei Säuglingen und Kleinkindern – bieten sich konservative und minimal-invasive Therapieoptionen an.

Ziel dieser Arbeit war es, die Wirksamkeit der endoskopischen Antirefluxplastik (ARP) in der Behandlung des primären VUR im Säuglings- und frühen Kleinkindalter bis einschließlich 15 Monate zu überprüfen.

An der Cnopf'schen Kinderklinik in Nürnberg wurde das Verfahren in den Jahren 2007 bis 2012 in der oben genannten Altersklasse durchgeführt. Die Wirksamkeit der ARP wurde anhand der Refluxfreiheit nach dem Eingriff beurteilt und anschließend mit den Daten zur Spontanmaturation des VUR aus der Literatur verglichen.

## **1.2. Definition des vesikoureterorenalen Refluxes und Einteilung in primären und sekundären vesikoureterorenalen Reflux**

Der VUR wird definiert als Rückfluss von Urin aus der Harnblase in den Ureter oder das Nierenbecken, gegebenenfalls sogar bis in die Sammelrohre des Nierenparenchyms (intrarenaler Reflux, IRR). Er kann als Nieder- oder als Hochdruckreflux auftreten, je nachdem ob er in der Füllungs- oder in der Austreibungsphase der Miktion auftritt, und kann in einen primären und sekundären VUR unterteilt werden.

Der primäre VUR ist angeboren und basiert definitionsgemäß nicht auf einer anderen Erkrankung. Ihm liegt ein fehlender Verschlussmechanismus des distalen Ureters zugrunde, welcher durch den Fehlverlauf des Ureters in der Harnblasenwand mit einem zu kurzen submukösen Tunnel und einer Fehllage und Fehlkonfiguration des Ostiums entsteht. Somit kann es während der Füllung der Harnblase und/oder während der Miktion zu einem Rückfluss des Urins kommen (Rösch 2011, Stein 2010).

Der sekundäre VUR tritt als Folge vorbestehender Erkrankungen auf. Dies sind meist Obstruktionen der ableitenden Harnwege wie hintere Urethralklappen, Urethrastrikturen oder eine Meatusstenose. Durch die chronische intravesikale Druckerhöhung, entweder in Ruhe oder verstärkt bei der Miktion, kann es zu einer Hypertrophie der Muskulatur mit der Ausbildung von Pseudodivertikeln und einer gestörten Funktion des ureterovesikalen Übergangs kommen. Eine neurogene Blasenentleerungsstörung kann ebenfalls zu einem sekundären VUR führen. Hier liegt einerseits ein erhöhter Auslasswiderstand aus der Harnblase mit erhöhtem Miktionsdruck vor, andererseits begünstigt die Hypotonie des

Trigonum vesicae zusätzlich einen VUR. Nicht-neurogene Blasenentleerungsstörungen, wie die Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination oder die überaktive Blase, können ebenfalls Ursache eines erhöhten Blaseninnendruckes sein und sind vermehrt mit einem VUR vergesellschaftet (Rübben 2011, Zöller 2006).

Seltene Ursachen für einen sekundären VUR sind Entzündungen (z.B. Tuberkulose) oder postentzündliche Veränderungen durch Umbau des submukösen periureteralen Gewebes. Ein sekundärer VUR kann auch iatrogen induziert sein z.B. bei der Verletzung des Ureterostiums nach Schlitzung einer Ureterocele.

Die Therapie des sekundären VUR liegt immer in der Therapie der auslösenden Erkrankung. Sollte der VUR nach Beseitigung dieser persistieren, unterliegt er dem Behandlungsregime des primären VUR (Stein 2010).

### **1.3. Epidemiologie**

Die Prävalenz des VUR beträgt bei asymptomatischen Säuglingen und Kindern 0,4-1,8% (Bogaert 2012, Hiraoka 1999, Sargent 2000). Sie ist dabei stark abhängig vom Alter und Geschlecht des Kindes und unterliegt einer genetischen Disposition. Dabei sind jüngere Kinder – vor allem Säuglinge – häufiger betroffen, mit einer deutlichen Knabenwendigkeit (Chand 2003, Stehr 2008, Yeung 1997).

Dies ist unabhängig davon, ob die Kinder primär klinische Auffälligkeiten zeigten (HWI) oder durch sonographische Pathologien auffielen (Sillen 1999). Bei den älteren Kindern sind Mädchen viermal häufiger und eher von leichtgradigen Formen des VUR betroffen (Chand 2003, Rösch 2011, Sillen 1999).

In etwa 50-70% der Fälle tritt der VUR bilateral auf (Yeung 1997).

Die Prävalenz des VUR bei Säuglingen mit pränatal diagnostizierter Hydronephrose (HN) wird mit einer großen Variabilität von 7-35% angegeben, im Mittel liegt sie etwa bei 16% (Brophy 2002, Grazioli 2010, Ismaili 2006, Phan 2003, Sargent 2000, Skoog 2010). Dabei zeigt sich eine Häufung beim weiblichen Geschlecht (Skoog 2010). Bei bekannter pränataler Hydronephrose und postnatal unauffälliger Sonographie liegt die Wahrscheinlichkeit für einen VUR bei etwa 17% (Skoog 2010) und ist demnach trotz unauffälliger Verlaufssonographie weiterhin erhöht. Hierbei wird zwischen dem Schweregrad der Hydronephrose und dem Schweregrad des VUR kein Zusammenhang gesehen (Ismaili 2006, Phan 2003, Skoog 2010).

Etwa 7% aller Mädchen und 2% aller Jungen erleiden in den ersten Lebensjahren eine symptomatische Harnwegsinfektion (Beetz 2007). Im Säuglingsalter manifestieren diese sich meist als schwere febrile Pyelonephritiden, dabei sind die Jungen deutlich häufiger betroffen. Später ändert sich das Geschlechterverhältnis zuungunsten der Mädchen, welche meist eher afebrile HWI haben.

Nach Auftreten eines HWI ist das Risiko für das Vorliegen eines VUR mit einer Häufigkeit von 30-40% deutlich erhöht (Blumenthal 2006, Hansson 1999, Jacobson 1999, Sargent 2000, Smellie 1981, Zöller 2005).

Insgesamt ist die Prävalenz des VUR somit für männliche Säuglinge mit febrilen HWI am höchsten. Dies liegt einerseits an der erhöhten Wahrscheinlichkeit einen HWI zu erleiden, andererseits an der erhöhten Prävalenz des VUR bei sehr jungen (männlichen) Kindern.

Der VUR unterliegt zudem einer familiären Häufung. Die Prävalenz für asymptomatische Geschwisterkinder wird mit 30% angegeben (Bonnin 2001, Connolly 1997, Hollowell 2002, Houle 2004, Parekh 2002, Puri 1998, Skoog 2010, Van den Abbeele 1987, Wan 1996), für Zwillinge sogar mit 66% (Wan 1996). Dabei haben etwa 2-9% der Kinder einen hochgradigen VUR (über Grad 3). Bei asymptomatischen Geschwisterkindern wird insgesamt ein milderer Verlauf beobachtet, es treten weniger renale Schäden auf und es liegt eine schnellere Spontanmaturation vor (Parekh 2002). Kinder (ehemals) erkrankter Eltern haben ein Risiko von etwa 35% an einem VUR zu erkranken (Skoog 2010).

In der Studie von Pirker et al. 2006 wurde aufgezeigt, dass Schwestern von weiblichen Patienten ein höheres Risiko für einen VUR haben, Brüder von männlichen Betroffenen dafür aber ein höheres Risiko für einen hochgradigen VUR und für eine Doppelniere (Pirker 2006).

Kinder mit Doppelniere (DN) haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen VUR. Dies ist durch die Fehllage und -mündung des Ureters der unteren Anlage zu erklären (welche zu kraniallateral liegt). Doppelnieren kommen bei weniger als 1% der Bevölkerung vor und sind zu etwa 40% mit einem VUR vergesellschaftet (Atwell 1977, Privett 1976).

Eine Vielzahl von Studien versucht die Prävalenz des VUR asymptomatischer Kinder zu bestimmen. Die breite Varianz der Ergebnisse liegt dabei an den sehr unterschiedlichen Alters- und Geschlechtsverteilungen der einzelnen Studien, sodass die genaue Prävalenz des VUR weiter unklar bleibt.

## **1.4. Embryologie, Anatomie und Pathologie**

### **1.4.1. Embryologie und Pathologie**

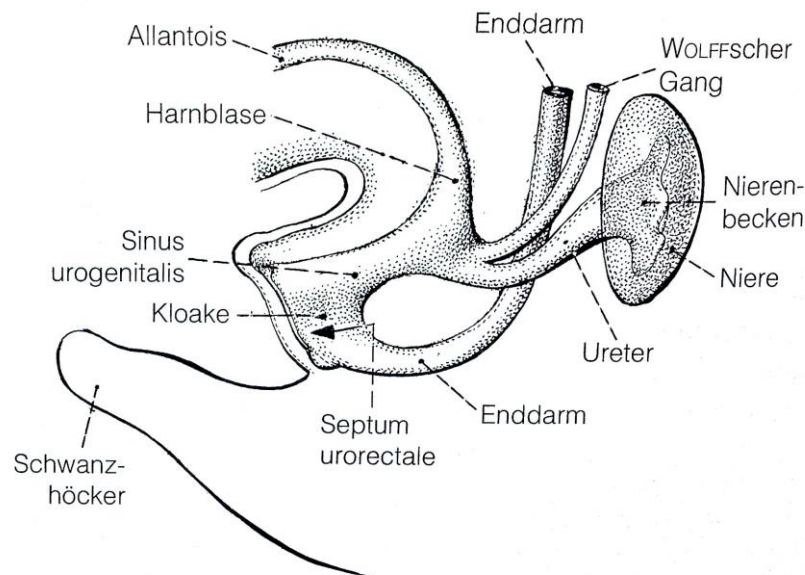
Das Urogenitalsystem entsteht ab der 3. Gestationswoche aus dem intermediären Mesoderm, dessen einzelne Abschnitte, die Nephrotome, längs angeordnet sind und den nephrogenen Strang bilden. Aus diesem bilden sich von kranial nach kaudal (räumlich und zeitlich versetzt) drei sich teils überschneidende Vorstufen der Niere: Pronephros/Vorniere, Mesonephros/Urniere und Metanephros/Nachniere. Die ersten beiden bilden sich wieder zurück, die Nachniere persistiert als definitive Niere und aszendiert später. Die erste (definitive) Urinproduktion findet etwa ab der 10. Woche statt.

Von den ersten beiden Vorstufen der Niere bleibt lediglich der Urnierengang erhalten (Ductus mesonephricus/Wolff'scher Gang). Am dorsalen Ende des Urnierengangs entsteht im Bereich der Kloake als epitheliales Divertikel die Ureterknospe. Die Ureterknospe nimmt Kontakt zum kaudal verbliebenen Rest des nephrogenen Strangs auf (dem metanephrogenen Blastem) und induziert mit diesem gemeinsam die weitere Nephrogenese.

Aus der Ureterknospe entstehen dabei, durch Streckung in die eine und durch kontinuierliche Teilung in die andere Richtung, die ableitenden Harnwege – also der Ureter, das Nierenbecken mit seinen Aufzweigungen, die Nierenpapillen, die Nierenkelche und die Sammelrohre mit ihren Verbindungsstücken. Diese sprossen in das metanephrogene Nierengewebe ein, welches jeweils wie eine Kappe auf der neugebildeten Gangknospe aufsitzt und somit zur weiteren Proliferation angeregt wird. Aus dem metanephrogenen Mesoderm entstehen die Nephrone (also die harnproduzierenden Strukturen), das



Tubulussystem und das Nierenstroma. Wie in Abbildung 1 dargestellt, vereint sich der Anteil des Urnierenganges, der kaudal der Ureterknospe liegt, mit dem Sinus urogenitalis der sich zeitgleich entwickelnden Harnblase und bildet dort das Trigonum vesicae (Becker 2007, Sadler 2003, Stehr 2008, Wartenberg 1994).



**Abbildung 1: Entwicklung der Kloake, des Sinus urogenitalis und Verlagerung des Wolff'schen Gangs und des Ureters, von Wartenberg aus Benninghoff (1994)**

Falsche Abläufe in der Aussprossung der Ureterknospe (z.B. eine zu frühe Trennung der Ureterknospe vom Wolff'schen Gang) können einerseits zu einer Fehlmündung des Ureters im Trigonum vesicae, andererseits zur Ausbildung einer Nierendysplasie (oder Hypoplasie) führen. Trifft die Ureterknospe bei ihrer Migration dabei nicht zentral, sondern peripher auf das metanephrogene Blastem, induziert sie nur eine geringere Anzahl an Nephronen, also funktionsfähigem Nierengewebe. Auf der anderen Seite kommt es durch eine Lateralisierung des Ureterostiums in der Harnblase zu einem flacheren Eintrittswinkel mit einem kürzeren submukösen Tunnel des Ureters, welches dann die Entstehung eines VUR begünstigt. Hierdurch wird begründet, dass der primäre VUR mit einer Nierendysplasie vergesellschaftet ist und die primäre, kongenitale Refluxnephropathie auch in Abwesenheit von HWI auftritt. Dabei liegen sowohl bei der kranialen als auch bei der kaudalen Dystopie des Ureters gehäuft Nierendysplasien vor (Mackie 1975). Je kranial-lateraler der Ureter mündet, desto eher ist er mit einem VUR vergesellschaftet. Je distaler er mündet, desto eher ist er mit Obstruktionen (z.B. einer Ureterocele) assoziiert.

Sprossen zwei Ureterknospen aus dem Urnierengang aus oder teilt sich die Knospe kurz nach ihrer Entstehung kommt es zur Ausbildung einer Doppelniere mit Ureter duplex oder Ureter fissus (Becker 2007, Sadler 2003).

Die Harnblase entsteht ab der 3. Gestationswoche im Bereich der Kloake. Zu diesem Zeitpunkt entwickelt sich das Septum urogenitale, welches den ventralen Sinus urogenitalis vom dorsal gelegenen Anorektalkanal trennt. Aus dem oberen und mittleren Abschnitt des Sinus urogenitalis bilden sich große Teile der Harnblase und Teile der Urethra, sie sind somit entodermalen Ursprungs. Der untere Abschnitt bezieht den kaudalen Anteil des

Urnierengangs und des sich entwickelnden Ureters in den Blasenboden mit ein und bildet das Trigonum vesicae. Dieses stammt somit, wie weiter oben beschrieben, von mesodermalem Gewebe ab. Durch die Verlagerung der Niere nach kranial (durch das Wachstum und die Aufhebung der Längskrümmung des Embryos) kommt es nun auch zur Verlagerung der Ureterostien nach kranial.

### 1.4.2. Anatomie und Pathologie

Der Ureter hat einen dreischichtigen Wandaufbau. Innen liegt die Tunica mucosa mit dem typischen Übergangsepithel, mittig die Tunica muscularis und außen die Tunica adventitia. Die Tunica muscularis besteht im Abdominalteil aus zwei Lagen, der innenliegenden Längsmuskulatur und der außenliegenden Ringmuskulatur. Ab der Pars pelvica lagert sich dem Ureter außen noch eine weitere fibromuskuläre und längsgerichtete Schicht an. Sie geht weiter kaudal in die tiefe Schicht des Trigonum vesicae über und verankert dort den Ureter. Die drei Muskelschichten des Ureters ermöglichen durch ihre spiralförmige Anordnung das peristaltische Befördern des Urins. Außerdem wirken der schräge Eintritt des Ureters in die Harnblasenwand, sein submuköser Verlauf und der Übergang der äußeren Längsmuskelschicht in die Muskulatur des Trigonums vesicae antirefluxiv.

Makroskopisch wird die Harnblase in Apex, Corpus, Fundus und das trichterförmige Collum vesicae eingeteilt (s. Abb. 2). Sie ist ebenfalls aus drei Schichten zusammengesetzt, der Tunica mucosa mit dem mehrreihigen Übergangsepithel, der Tunica muscularis und der Tunica serosa. Die Tunica muscularis ist dabei wie der distale Ureter mit einer inneren und äußeren Längsmuskelschicht und einer dazwischenliegenden Ringmuskelschicht aufgebaut. Diese drei Schichten bilden zusammen einen kräftigen Muskel, den Musculus (M.) detrusor vesicae. Die beiden Längsmuskelschichten gehen nach kaudal in die Urethra über, die Ringmuskulatur hört oberhalb davon auf.

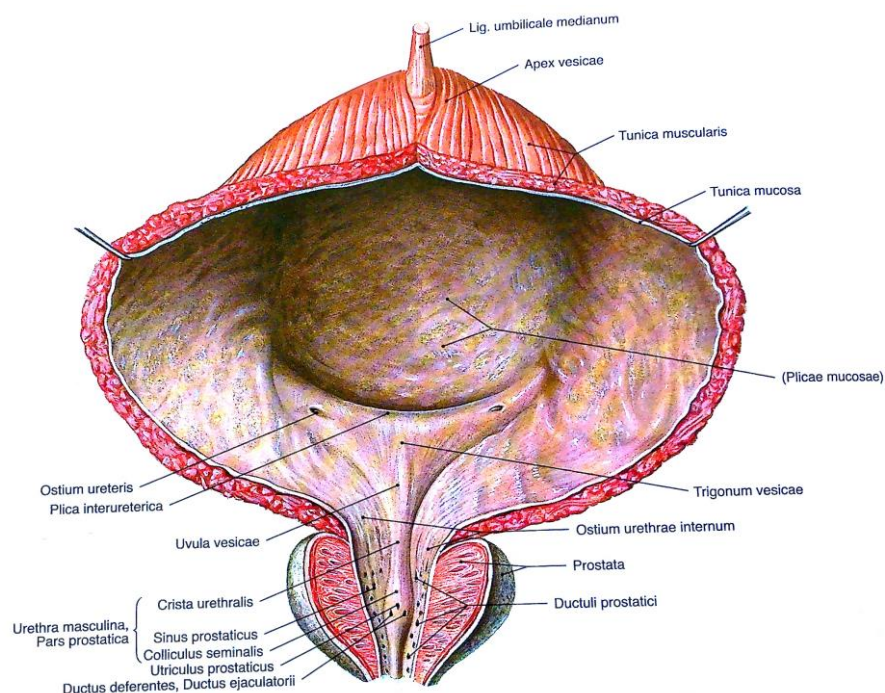
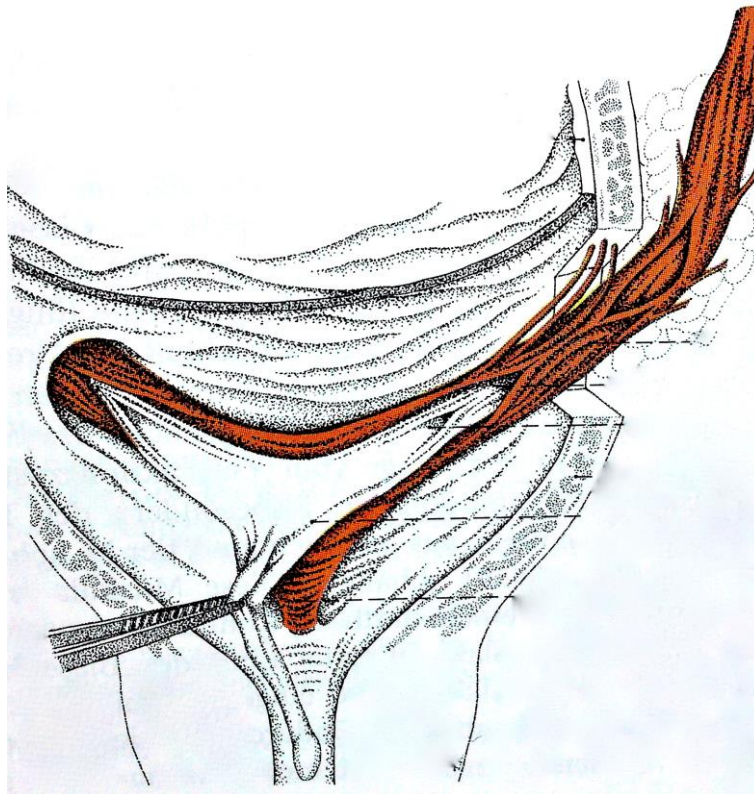


Abbildung 2: Anatomie der Harnblase von ventral, von Putz/Pabst aus Sobotta (2007)

Dorsal, im Fundus der Harnblase liegt das Trigonum vesicae, in dessen beide obere Eckpunkte die Ureterostien mit der dazwischenliegenden Plica interureterica münden. Den kaudalen Eckpunkt dieses Dreiecks bildet das Ostium urethrae internum. Wie bereits beschrieben (und in Abbildung 3 sichtbar) geht die Muskulatur der Ureteren in die des Trigonums über, dabei bildet die äußere fibromuskuläre Längsmuskelschicht die tiefe Trigonum-Schicht und die innere Längsmuskulatur des Ureters die oberflächliche Trigonum-Schicht (Kriz 1994, Zöller 2005). Im Vergleich zum M. detrusor hat das Trigonum vesicae eine eher schwach ausgebildete Muskulatur. Außerdem ist die Tunica mucosa hier fest mit der darunterliegenden Muskulatur verwachsen und deshalb auch bei leerer Harnblase glatt. Im übrigen Teil der Harnblase ist die Schleimhaut eher verschieblich und wirft bei leerer Harnblase Falten auf.



**Abbildung 3: Anordnung der Muskulatur des Trigonum vesicae, von Kriz aus Benninghoff (1994)**

Mit der Kenntnis der Anatomie kann man nun den aktiven und passiven Verschlussmechanismus der Ureteren in der Harnblase verstehen.

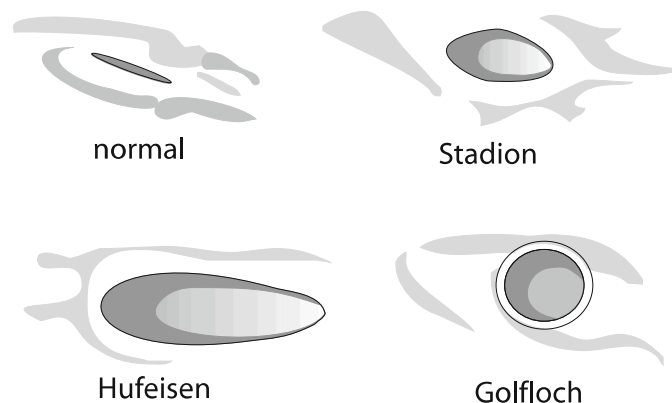
Zu Beginn jeder Miktion wird die Trigonommuskulatur kontrahiert. Durch die feste Fixation des Ureters im Trigonum vesicae kommt es zu einer Abdichtung des Ostiums. Erst kurz bevor die peristaltische Welle, die den Urin von der Niere in die Harnblase befördert, diese erreicht hat, ziehen sich die distalen Längsmuskelfasern des Ureters zusammen und öffnen kurzzeitig das Ostium. Setzt sich die Kontraktionswelle weiter auf das Trigonum vesicae fort, schließt sich das Ostium wieder (Kriz 1994).

Ein weiterer Verschlussmechanismus erfolgt bei der Füllung der Harnblase und den so entstehenden Druckanstieg, durch den die schräg in der Blasenwand verlaufenden Ureteren komprimiert werden. Während der Miktion kommt es durch die Kontraktion des M. detrusor

vesicae nochmals zur weiteren Kompression des intramural gelegenen distalen Ureteranteils (Kriz 1994).

Für den sicheren antirefluxiven Mechanismus ist eine ausreichende Länge des submukös liegenden Ureters deshalb von großer Bedeutung. Die Länge des Tunnels bestimmt außerdem die Lage und die Konfiguration des Ureterostiums in der Harnblase.

Bei ausreichend langem Tunnel ergibt sich ein schlitzförmiges und orthotop gelegenes Ostium. Je kranialer und lateraler das Ostium liegt, desto kürzer ist der submuköse Tunnel, desto größer ist der Durchmesser des Ostiums und desto höher ist das Risiko für einen VUR (Lyon 1969, Stehr 2001). Je distaler der Ureter mündet, desto eher ist er mit Obstruktionen (z.B. einer Ureterocele) assoziiert. Die Einteilung der Ostiumkonfiguration erfolgt in normal, Stadion-, Hufeisen- und Golflochform (s.Abb.4).

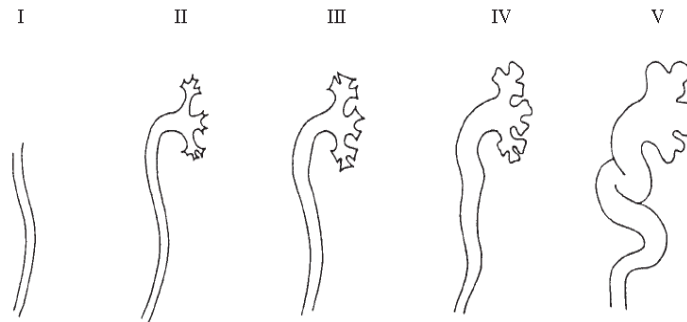


**Abbildung 4: Darstellung der Ostienkonfiguration nach Lyon et al. (1969), von Stein aus Schmelz/Sparwasser/Weidner (2010)**

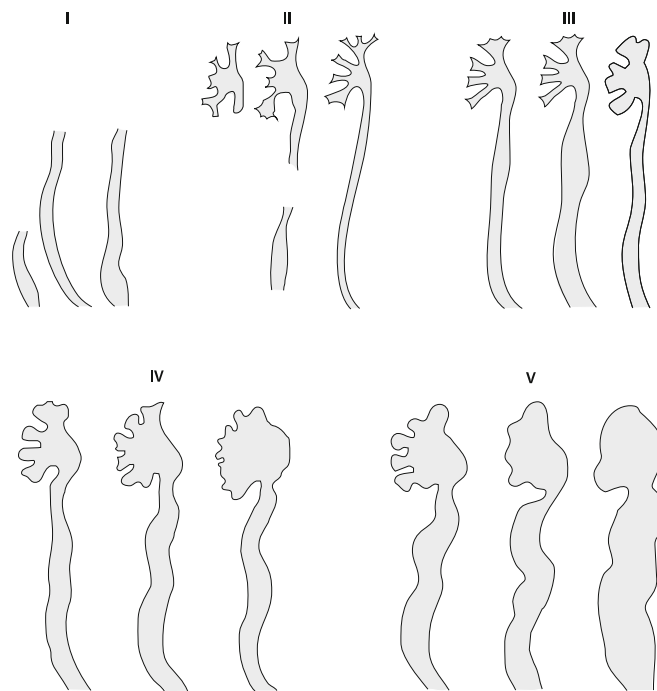
Neben der Lage und Konfiguration der Ostien wurde als Ursache für einen VUR in den letzten Jahren auch ihre „Kompetenz“ untersucht. Dafür wurde von Cerwinka, Scherz und Kirsch 2008 eine Klassifikation für die „Aufspülbarkeit“ der Ostien eingeführt: H0 kennzeichnet den gesunden, nicht erweiterten Ureter, H1 eine Dilatation der Ureteröffnung in der Harnblase, bei H2 kann man bis in den intramural gelegenen Ureter sehen und bei H3 bis in den extramuralen Anteil des Ureters (Cerwinka et al. 2008). Dieser Einteilung liegt die Technik der Double-Hydrodistension-Implantationstechnik (HIT) zugrunde, auf die später eingegangen wird.

### **1.5. Klassifikation des vesikoureterorenalen Refluxes**

Der VUR wird in fünf Schweregrade unterteilt. Diese werden radiologisch in einer Miktionszysturethrographie (MCU) ermittelt. Es wurden verschiedene Klassifikationen publiziert, durchgesetzt hat sich in Anlehnung an die Einteilung von Heikel und Parkkulainen von 1966 (Abb.5) die Einteilung von Lebowitz et al. aus der International Reflux Study von 1985 (Abb.6).



**Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung der Schweregrade des VUR nach Heikel und Parkkulainen (1966)**



**Abbildung 6: Klassifikation des VUR aus Lebowitz et al. (1985), International Reflux Study Group**

**Grad 1:** Rückfluss des Urins in den Ureter, Ureter unterschiedlich dilatiert.

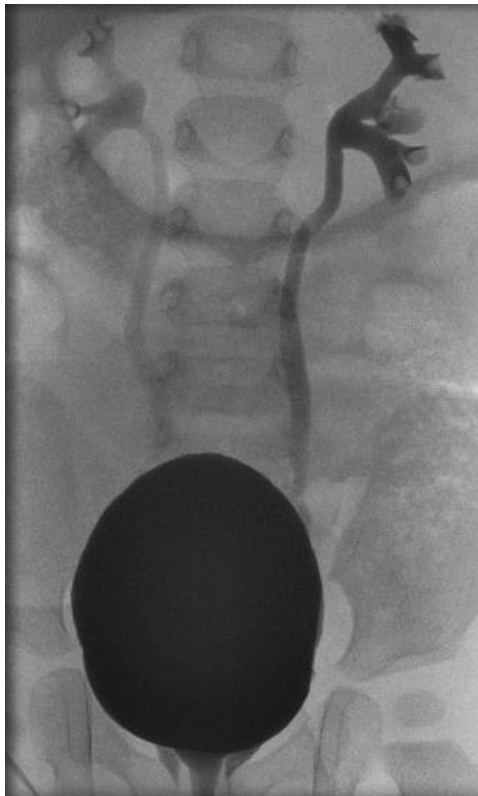
**Grad 2:** Rückfluss des Urins in das Nierenbecken ohne Verformung des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS).

**Grad 3:** Rückfluss des Urins in das Nierenbecken mit milder Erweiterung des NBKS ohne Veränderung der Kelche.

**Grad 4:** Starker Rückfluss des Urins in die Niere mit deutlicher Dilatation des NBKS, Verplumpung der Kelche und Dilatation des Ureters. Die Impressionen der Papillen sind dabei noch sichtbar.

**Grad 5:** Massiver Rückfluss des Urins in die Niere mit kompletter Aufhebung und Konvexität des Nierenbeckenkelchsystems und Dilatation und Kinking des Ureters. Die Impressionen der meisten Papillen sind nicht mehr erkennbar.

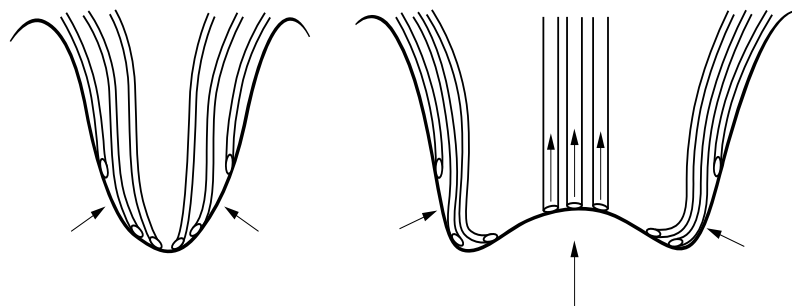




**Abbildung 7: Beispiele für einen VUR: links VUR Grad 2 beidseits, rechts VUR Grad 2 und Grad 4 (mit Ballonierung der Vorhaut bei Miktion)**

Bei den hochgradigen Formen des VUR kann, insbesondere im Säuglingsalter, ein intrarenaler Reflux (IRR) beobachtet werden. Hierbei tritt der Urin in die Nierentubuli und somit in das Nierenparenchym über. Zurückzuführen ist dies auf eine pathologische Mündung und Erweiterung der Sammelrohre in den sogenannten Compound-Papillen im Bereich der beiden Nierenpole (s.Abb.8), da hier mehrere Papillen fusionieren. Die Sammelrohre im konkaven Bereich können somit bei Druckerhöhung nicht mehr verschlossen werden. In der Studie von Fukui et al. (2013) wird die Häufigkeit des IRR mit knapp 20% in der Gruppe der hochgradigen VUR (Grad 3-5) angegeben. Ein IRR führt dabei häufiger zu febrilen HWI und mit HWI häufiger zu schweren Nierenschäden mit einer verminderten Nierenfunktion.

Zeitweise wurde angenommen, dass der IRR auch in Abwesenheit von HWI zu fokalen Nierennarben führt („steriler“ IRR), welches mittlerweile als widerlegt gilt (Peters 2010a, Sweeney 2001).



**Abbildung 8: Links die normale, konvexe Papillenanordnung, rechts die "Compound-Papille", aus Blumenthal (2006)**



**Abbildung 9: Hochgradiger VUR mit intrarenalem Reflux bei Doppelnierensystem rechts mit Ureter fission**

## **1.6. Spontaner Verlauf des vesikoureterorenalen Refluxes**

### **1.6.1. Spontanmaturierung**

Der VUR kann im Verlauf spontan ausreifen. Durch das Wachstum des Kindes kommt es dabei zu einer Verlängerung des submukösen, intramuralen Anteils des Ureters und somit zu einem verbesserten oder gar vollständigen Verschlussmechanismus.

Mit zunehmendem Alter des Kindes nimmt außerdem die Blasenkapazität zu, sodass nun niedrigere Drücke auf den ureterovesikalen Übergang wirken.

Die Spontanmaturierung des primären VUR ist dabei stark abhängig vom Alter des Kindes und vom Schweregrad des VUR.

Zusammengefasst für alle Altersklassen und alle Schweregrade des VUR wird eine Heilungsrate von 50-70% angenommen (Edwards 1977, Elder 1997, Estrada 2009, Knudson 2007). Die Wahrscheinlichkeit zur Ausreifung der leichtgradigen Formen (Grad 1-3) wird mit 80-90% innerhalb der ersten 5 Lebensjahre angegeben (Edwards 1977, Elder 1997, Ismaili 2006). Für hochgradige VUR liegt die Spontanheilungsrate zwischen 4-35% (Estrada 2009, Schwab 2002, Zerati Filho 2007).

Bei jüngeren Kindern und bei leichtgradigen, nicht dilatierenden Formen des VUR (Grad 1-3) wird eine jährliche Maturationsrate von 13% angenommen, ab dem 5. Lebensjahr nur noch von etwa 3,5% pro Jahr (Schwab 2002). Sjöström et al. gehen von einer jährlichen Heilungsrate von 9% nach dem ersten Lebensjahr aus (Sjöström 2004).

Insbesondere im Säuglingsalter wird, auch bei hochgradigem VUR, eine sehr gute Spontanmaturierung beobachtet, hier vor allem bei den männlichen Säuglingen (Esbjörner 2004, Sjöström 2004, Wennerström 1998, Yeung 1997, Zöller 2006).

Zerati Filho et al. veröffentlichten 2007 eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von 30 Jahren, welche 511 Kinder im Alter bis zu zehn Jahren und mit allen Schweregraden eines VUR inkludierte. Die Spontanheilung zeigte sich wie in Tabelle 1 wiedergegeben. Keinen Einfluss auf die Maturation nahmen in dieser Beobachtung das Geschlecht und die Seitverteilung des VUR (uni- oder bilateral).

**Tabelle 1: Spontanheilung des VUR nach Zerati Filho et al. (2007)**

<b>Schweregrad</b>	<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>	<b>Grad 4</b>	<b>Grad 5</b>
<b>Spontanmaturation</b>	87%	77%	52%	12%	4%

Die Zeit bis zur Persistenz eines VUR wird von Silva et al. mit 38 Monaten für einen VUR Grad 1-2, mit 98 Monaten für einen VUR Grad 3 und mit 156 Monaten für einen VUR Grad 4-5 (Silva 2006) angegeben.

Dem unilateralen VUR wird meist eine bessere Spontanmaturation zugeschrieben (Edwards 1977, Elder 1997, Estrada 2009, Schwab 2002, Silva 2006). Es gibt jedoch auch eine Vielzahl von Veröffentlichungen, in denen uni- und bilateral betroffene Kinder gleiche Spontanheilungsverläufe zeigen (Esbjörner 2004, Greenfield 1997, Sjöström 2004, Wennerström 1998, Zerati Filho 2007).

Doppelnieren haben eine deutlich geringere Reifungsrate, bei niedriggradigem VUR ist sie dennoch zu erwarten (Afshar 2005, Estrada 2009, Wennerström 1998).

Als negative Prädiktoren für eine spontane Maturation gelten rezidivierende Durchbruchinfektionen und eine Blasendysfunktion. Eine erhöhte Blasenkapazität, große Restharmengen, eine bereits verminderte Nierenfunktion (GFR), und das Vorliegen eines Niederdruckrefluxes werden ebenfalls als schlechte Prognosefaktoren gewertet (Esbjörner 2004, Godley 2001, Sillen 1999, Sjöström 2004).

Yeung et al. zeigten im Jahre 2006 nochmals den Einfluss der Blasenfunktion auf die Spontanmaturation auf. Bei der Beobachtung von Kindern mit einem hochgradigen VUR (höher Grad 3) zeigten die Kinder ohne eingeschränkte Nierenfunktion und ohne Blasendysfunktion eine Spontanmaturation von 93%. Kinder mit abnormaler Nieren- und normaler Blasenfunktion waren zu 37% am Ende des Beobachtungszeitraumes refluxfrei. Kinder mit abnormaler Blasenfunktion zeigten keine Ausreifung des VUR, unabhängig von ihrer Nierenfunktion (Yeung 2006).

In zahlreichen Veröffentlichungen wurde versucht, Modelle und Nomogramme zur spontanen Rückbildung des VUR zu erstellen, um Verläufe und Therapieoptionen kalkulieren zu können. Beispielsweise veröffentlichten Estrada et al. im Jahre 2009 eine Studie mit 2462 Kindern mit primärem VUR. Dabei wurde bei 1257 Kindern eine spontane Maturation beobachtet. Für diese Kinder wurde unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren (Alter, Geschlecht, Schweregrad des VUR, Seitverteilung des VUR, Doppel- oder Einzelsystem, Grund der Vorstellung) eine jährliche, kumulierte Heilungsrate berechnet (s.Tab.2).



**Tabelle 2: Auszug aus Nomogramm zur Spontanmaturation nach Estrada et al. (2009), Beispiel für Kinder unter einem Jahr (alle Jungen und Mädchen mit unilateralem VUR), nach HWI, mit Einzelsystem**

Grund der Vorstellung	Anatomie des Ureters	Alter der Patienten	Zeit bis Maturation (in Jahren)	Grad 1 (%)	Grad 2 (%)	Grad 3 (%)	Grad 4-5 (%)
HWI	Einzelsystem	< 1 Jahr	1	47	39	30	19
			2	72	62	50	35
			3	82	74	62	44
			4	88	81	70	52
			5	92	86	76	58

### 1.6.2. Komplikationen

Als akute Komplikation des VUR ist in erster Linie die Harnwegsinfektion zu nennen. Kinder mit einem VUR, insbesondere mit hochgradigem dilatierenden VUR, haben ein erhöhtes Risiko einen HWI zu erleiden (Shaikh 2010). Säuglinge bekommen meist eine febrile Pyelonephritis (PN), welche akut zu einer Urosepsis und damit unbehandelt auch zum Tode führen kann.

Jede PN und auch jede verzögerte Einleitung einer Behandlung kann zu bleibenden Nierenparenchymschäden führen (Beetz 2007). Daraus ergibt sich das Risiko einer bleibenden Nierenfunktionseinschränkung mit der Entwicklung einer renalen Hypertonie und einer terminalen Niereninsuffizienz.

Sind Nierenschäden in der Bildgebung (Szintigraphie) nachweisbar und treten im Zusammenhang mit einem VUR auf, spricht man von einer Refluxnephropathie (RN), unabhängig davon ob sie durch HWI oder kongenital entstanden sind.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines VUR haben bereits 30% der Kinder erkennbare Nierennarben (Riedmiller 2011). Der Grad der Nierenschädigung korreliert dabei mit dem Grad des VUR (Caione 2004, Goldman 2000, Mohanan 2008, Shaikh 2010, Soylu 2008, Swerkersson 2007). Mehr Nierenschäden werden bei Kindern nach einem HWI beobachtet. Kinder die bereits Nierennarben haben, entwickeln außerdem leichter neue (Soylu 2008).

Unterschieden wird die frühe, kongenitale RN von der sekundären, erworbenen Form.

Bei der kongenitalen Form werden auch bei den Kindern, die nie eine PN oder einen HWI hatten, Parenchymschäden beobachtet (Najmaldin 1990, Yeung 1997). Diese treten meist generalisiert im Nierenparenchym auf (Peters 2010a). Der kongenitalen RN liegt daher eher eine primär dysplastische Niere zugrunde. Diese entsteht, wie weiter oben beschrieben, durch eine gestörte Interaktion der Ureterknospe mit dem metanephrogenen Blastem.

Diskutiert wurde dabei lange der sogenannte „Wasserhammereffekt“ in utero. Es wurde vermutet, dass sich die hohen Drücke in der Harnblase über den Reflux auf die Niere übertragen und dort, trotz sterilem Urin, Schäden verursachen. Dies gilt heute als widerlegt, kann aber möglicherweise z.B. beim Vorliegen einer neurogenen Blasenfunktionsstörung oder einer schweren Detrusor-Sphinkter-Dyskoordination relevant werden (Riedmiller 2011, Stehr 2001).

Der primären steht die erworbene RN gegenüber. Sie entsteht durch Infektionen des oberen Harntrakts mit dem Nachweis von Bakterien (Riedmiller 2011). Dabei können durch jede akute Entzündung neue, irreversible Nierennarben entstehen. Bei rezidivierenden HWI steigt somit die Gefahr einer progredienten Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Schäden der

erworbenen RN sind dabei eher segmental. Vergleichbare Nierennarben werden auch bei Kindern mit (rezidivierenden) HWI und ohne den Nachweis eines VUR beobachtet (Ditchfield 2004, Wennerström 2000, Zöller 2005).

Bei der RN sieht man eine deutliche Geschlechtertrennung. Jungen sind deutlich häufiger von der kongenitalen Form betroffen. Sie fallen meist früher auf, oftmals schon durch die pränatale Sonographie oder durch HWI im frühen Säuglingsalter. Dies entspricht den überwiegend höhergradigen Formen des VUR (Yeung 1997, Zöller 2005).

Mädchen fallen zeitlich meist später und eher mit leichtgradigem VUR auf. Die bei ihnen festgestellten Nierenschäden sind größtenteils segmental und entstehen durch rezidivierende, akute HWI (Blumenthal 2006, Mattoo 2011, Zöller 2005).

Die Inzidenz der RN ist höher bei den Patienten mit hochgradigem VUR und rezidivierenden HWI als bei den Patienten, die bei Screeninguntersuchungen (pränatales Screening, Geschwisterscreening) auffallen (Sweeney 2001).

Bei der Gesamtheit aller Patienten mit HWI wird bei den Patienten mit einem VUR häufiger eine verminderte Nierenfunktion festgestellt als bei Patienten ohne VUR (Shaikh 2010, Swerkersson 2007, Oh 2008).

Patienten mit hochgradigem VUR und bereits diagnostizierten Nierennarben erleiden im Verlauf wiederum häufiger Durchbruchinfektionen trotz Infektionsprophylaxe (Mingin 2004).

Die Komplikationen einer RN sind die renale Hypertonie und die Proteinurie. Etwa 10% der Patienten mit einer RN entwickeln eine renale Hypertonie. Somit ist die RN der häufigste Grund für die behandlungsbedürftige Hypertonie des Kindes. Etwa 7-17% aller Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz haben einen VUR als Ursache (Zöller 2005).

Kinder mit VUR und zusätzlich pathologischen Miktionsmustern haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko, eine RN zu entwickeln. Yeung et al. konnten 2006 bei Kindern mit einer abnormalen Blasenfunktion eine höhere Rate an Durchbruchinfektionen und eine höhere Zunahme der Nierennarben aufzeigen (Yeung 2006).

Zusammenfassend gilt, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierennarben beim männlichen Geschlecht, Kindern über einem Jahr, hochgradigem VUR, einer gleichzeitig bestehenden Blasendysfunktion (Mattoo 2011, Soylu 2008, Yeung 2006) und rezidivierenden PN (Peters 2010a, Yeung 2006) besteht.

## **1.7. Diagnostik des vesikoureterorenalen Refluxes**

### **1.7.1. Sonographie und echoverstärkte Miktionsurosonographie**

Die Sonographie dient in der Diagnostik des VUR als Mittel der ersten Wahl. Sie kann jederzeit und frühzeitig zur Abbildung der Nierengröße und -parenchymdicke und der Echogenität durchgeführt werden. Außerdem können Erweiterungen sowie die Konfiguration des Nierenbeckenkelchsystems und der Ureteren und die Harnblase mit dem Retrovesikalraum dargestellt werden. Zusätzlich handelt es sich um eine nicht invasive Untersuchung.

Relevante Harntransportstörungen (HTS) und gegebenenfalls begleitende Pathologien können so rasch erkannt werden. Auch in der Pränataldiagnostik gewinnt die Sonographie immer mehr an Stellenwert. Bei einer pränatal detektierten HN sollten im weiteren Verlauf immer

sonographische Kontrollen erfolgen, da eine hochgradige HN häufig mit einem VUR vergesellschaftet ist (Brophy 2002, Ismaili 2006, Stehr 2001). Das Ausmaß der HN ist dabei aber nicht zwingend proportional zum Schweregrad des VUR (Lee 2006, Phan 2003).

Die Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege ist erst nach einigen Lebenstagen aussagekräftig, da das Neugeborene postnatal eine physiologische Oligurie hat. Sollten pränatal Auffälligkeiten bestanden haben, ist die sonographische Untersuchung in jedem Fall in der 3.-4. Lebenswoche zu wiederholen (AWMF 2001, Beetz 2001).

Der Ausschluss einer HTS dient dabei zwar dem sicheren Ausschluss einer relevanten Obstruktion, nicht jedoch dem eines VUR (Skoog 2010). Sollten aber zwei aufeinanderfolgende Sonographien unauffällig sein, ist zumindest nicht von einem dilatierenden VUR auszugehen (Hafez 2002).

Neben der konventionellen Sonographie kann auch eine (dann aber invasive) Miktionsurosonographie (MUS) durchgeführt werden. Dafür werden nach Legen eines Blasenkatheters unter sterilen Konditionen Luft, Kochsalzlösung oder (seit Mitte der neunziger Jahre) echoverstärkende Ultraschall-Kontrastmittel (KM; Galaktose-Palmitinsäure-Gemisch, Levovist®) in die Harnblase instilliert. In dem KM bilden sich nach Auflösung in Wasser kleine Luftbläschen, welche die sonographische Darstellbarkeit erhöhen. Mit der MUS kann ein VUR ab Grad 2 gut erkannt werden (Beyer 1985, Hofmann 1985), die Einteilung erfolgt wie in Abbildung 10 wiedergegeben. In mehreren Studien konnte die hohe Sensitivität und Spezifität der MUS nachgewiesen werden. Sie weist somit durchaus gleichwertige Ergebnisse in der Detektion eines VUR wie die MCU auf, meist kann außerdem der Grad des VUR korrekt bestimmt werden (Darge 1998, Darge 2008).

Die MUS hat (im Vergleich zur MCU) keine Strahlenbelastung. Der Nachteil der MUS ist jedoch die mangelnde bis fehlende Beurteilbarkeit der Urethra, des vesikoureteralen Übergangs, eines VUR Grad 1 und zu etwa 10% auch eines VUR Grad 2 (Beyer 1985). Die Indikation für die MUS besteht daher eher in Verlaufs- oder postoperativen Kontrollen bei bekanntem VUR (Beyer 1985, Hofmann 1985, Stehr 2001), außerdem im Screening von Hochrisiko-Patienten und zu einer ersten Beurteilung von Mädchen, bei denen ein Verdacht auf einen VUR besteht (Darge 2008).





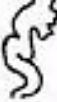










Grad VUR METHODE	I	II	III	IV	V
MCUG					
MSU					
					
PPI	2:1	2:1	1:1	1:2	1:3

Abbildung 10: Einteilung des VUR in der MUS, von Beyer/Hofmann (1985)

### **1.7.2. Miktionszysturethrographie**

Die MCU gilt als Goldstandard in der Diagnostik und zur Klassifikation des VUR. Wie weiter oben beschrieben und in Abbildung 5 wiedergegeben, erfolgt die Einteilung des VUR dabei nach der International Reflux Study Group von 1985 (Lebovitz 1985, Riccabona 2005).

Eine MCU sollte bei begründetem Verdacht auf einen VUR zeitnah erfolgen, aussagekräftig ist die Untersuchung grundsätzlich bereits ab dem ersten Lebenstag. Neben einem VUR können bei der MCU eine abnormale Harnblasenkonfiguration und Pathologien der Urethra erfasst werden.

Zunächst wird unter sterilen Bedingungen ein transurethraler (oder ein suprapubischer) Blasenkatheter eingelegt. Das Kind benötigt dafür im Normalfall keine Sedierung. Zur Vermeidung einer Infektion kann periinterventionell ein orales Antibiotikum gegeben werden. Nun wird das angewärmte (und gegebenenfalls mit Kochsalz verdünnte) Röntgen-KM (z.B. Iopromid, Ultravist®) instilliert, dies geschieht langsam und ohne einen Druck zu erzeugen. Dabei werden anterior-posteriore und schräge Aufnahmen der Harnblase angefertigt. Mittels gepulster Durchleuchtung und mit digitalen Bildverstärkern wird bestmöglich strahlenschonend gearbeitet. Nach maximaler Füllung der Harnblase wird der transurethrale Katheter entfernt und Miktionsaufnahmen angefertigt, beim Jungen obligat als Schrägaufnahmen zur genauen Beurteilbarkeit des Urethraprofiles. Abschließend werden Postmiktionsaufnahmen zum Ausschluss eines Restharns gemacht. Der Untersuchungsablauf kann zur Erhöhung der Detektionsrate wiederholt werden (Riccabona 2005).

Die Durchführung einer MCU wird meist erst nach Abheilen des HWI empfohlen (Kind fieberfrei, Urinstatus unauffällig), da bei einer Vorschädigung der Niere weitere Schäden durch das Kontrastmittel verursacht werden können. Dass, wie vormals empfohlen, mindestens vier bis sechs Wochen gewartet werden muss, hat sich nicht bestätigt (Craig 1997, Doganis 2009, Soccorso 2010).

Die Indikationen für eine MCU sind zwar vielfältig, aber dennoch streng zu stellen. Nach jeder ersten PN im Säuglingsalter und bei rezidivierenden (febrilen) HWI des älteren Kindes gilt sie als empfohlen. Weiterhin werden rezidivierende afebrile HWI bei gleichzeitig auffälliger Sonographie oder bereits nachgewiesene Nierennarben nach einem HWI als Indikation gesehen. Weitere Indikationen sind die bilaterale NBKS-Erweiterung des Jungen (Verdacht auf infravesikale Obstruktion/Urethralklappen) und das Vorliegen eines Megaureters (MU) oder einer Doppelniere mit Hydronephrose (Beetz 2001, Beetz 2007).

Das Ausmaß einer HN ist dabei, wie bereits erwähnt, nicht proportional zum Schweregrad des VUR (Lee 2006, Phan 2003), dennoch wird eher bei einer hoch- als bei einer niedriggradigen HN eine MCU empfohlen (Peters 2010b, Skoog 2010).

### **1.7.3. Statische und dynamische Nierenszintigraphie**

Die DMSA-Szintigraphie dient der Darstellung des Nierenparenchyms und ihrer seitengetrennten Funktion (Piepsz 1997). Sie gilt als Goldstandard zur Detektion von Nierennarben. Die Untersuchungsmethode ist statisch, das heißt Defekte in der Speicherung des Tracers ( $^{99m}\text{Tc}$ -Dimercaptosuccinylsäure) in der Niere werden aufgezeigt – über die genaue Entität des Speicherdefekts und über die Abflussverhältnisse aus dem NBKS kann dabei keine Aussage getroffen werden.

In Kombination mit der Sonographie (und gegebenenfalls einer MR-Urographie) konnte das früher notwendige und strahlenbelastende Ausscheidungsurogramm (intravenöses Pyelogramm, IVP) abgelöst werden, abgesehen von speziellen Fragestellungen (z.B. Nephrolithiasis).

Nachteile der Untersuchung sind die Notwendigkeit eines intravenösen Zugangs, die Strahlenbelastung des Kindes, der große technische und zeitliche Aufwand und die damit verbundenen Mehrkosten.

Eine DMSA-Szintigraphie sollte bei allen Kindern mit einem VUR – insbesondere nach einer PN – durchgeführt werden, da hier ein erhöhtes Risiko für Nierennarben besteht (Goldman 2000). Sie kann später bei bekannten Nierennarben zur Verlaufsbeobachtung wiederholt werden. Allerdings kann in der DMSA-Szintigraphie während eines akuten HWI nicht zwischen temporären Speicherdefekten und irreversiblen Schäden unterschieden werden. Deshalb sollte eine Szintigraphie frühestens drei bis sechs Monate nach einer PN durchgeführt werden.

Etwa 60% aller Kinder mit HWI zeigen während oder kurz nach der Infektion Speicherdefekte in der Szintigraphie, von diesen entwickeln im Langzeitverlauf etwa 10-40% permanente Nierennarben, unabhängig vom Alter des Kindes (Montini 2011).

Diskutiert wird derzeit, ob nach einem febrilen HWI lediglich die Sonographie und die DMSA-Szintigraphie durchgeführt werden sollten und bei jeweils unauffälligem Befund eine MCU vermieden werden kann (Goldraich 1995, Hansson 2004, Preda 2007). Dabei werden allerdings (je nach Studie) 5-27% der VUR nicht erkannt. Diese „übersehenen“ VUR sind jedoch in einem Großteil der Fälle nicht von klinischer Bedeutung, da es sich meist um leichtgradige, nicht dilatierende Formen handelt, welche klinisch kaum auffällig werden und vermutlich gut maturieren. Umgekehrt können bei einer unauffälligen DMSA-Szintigraphie über 50% der MCU vermieden werden (Tekgül 2012). In der Metaanalyse von Mantadakis et al. von 2011 wurde jedoch für die jüngeren Kinder nach einem ersten febrilen HWI noch keine klare Empfehlung für die DMSA-Szintigraphie als Ersatz für die MCU ausgesprochen (Mantadakis 2011). Sicherlich kann diese Top-Down-Diagnostik im Individualfall beispielsweise für Patienten geeignet sein, bei denen das Vorliegen eines VUR unwahrscheinlich ist (z.B. ältere Mädchen mit nicht fieberhaften HWI).

Die dynamische Nierenszintigraphie (MAG3-Szintigraphie, Funktions- und Diureseszintigraphie) dient ebenfalls der Darstellung der seitengetrennten Nierenfunktion, zeitgleich aber auch der Abflussverhältnisse aus dem NBKS. Dabei sollten die Patienten mindestens vier bis sechs Wochen alt sein, um eine ausreichende Nierenreife und -funktionsfähigkeit zu haben. Bei dieser Untersuchung können Nierennarben wiederum nur schlecht erkannt werden.

Nach ausreichender Hydrierung und gegebenenfalls in Sedierung wird dem Patienten ebenfalls ein Tracer ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) injiziert und sein Anfluten in den Nieren detektiert. Bei unzureichendem Spontanabfluss aus der Niere wird zusätzlich ein Diuretikum (Furosemid, 0,5-1mg/kg KG) gegeben und die Abflussverhältnisse werden erneut beurteilt (Hahn 2013).

Die Indikation für die MAG3-Szintigraphie besteht u.a. ab einer zweitgradigen Hydronephrose und einer intrarenalen Nierenbeckenerweiterung über 12 mm im Querschnitt (Beetz 2001). Sollte gleichzeitig der Verdacht auf einen ipsilateralen VUR bestehen, ist die transurethrale Katheterisierung zur Ableitung der Harnblase erforderlich.

Hochgradige VUR können gehäuft mit einer Obstruktion des ureterovesikalen Übergangs einhergehen (Bomalaski 1997). Deshalb kann vor der operativen Korrektur eines VUR und

bei Verdacht auf eine ipsilaterale Harnabflussbehinderung zusätzlich eine Funktionsszintigraphie erfolgen.

#### 1.7.4. Direkte und indirekte Nuklid-Miktionszysturethrographie

Die direkte Nuklid-Miktionszysturethrographie entspricht im Wesentlichen dem Ablauf der Röntgen-MCU, wobei die Harnblase nach Einlegen eines Katheters mit in warmem Kochsalz gelöstem Radionuklid ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3) aufgefüllt und dann mit einer Gammakamera von posterior nach anterior abgelichtet wird. Der Aktivitätsanstieg in Nieren und Harnblase kann auf diese Weise kontinuierlich gemessen werden. Dabei ist die Sensitivität höher und die Strahlenbelastung geringer als in der Röntgen-MCU, auch wenn bei dieser eine gepulste Durchleuchtung genutzt wird (Dalirani 2014, Darge 2004). Als Nachteil erweist sich jedoch die schlechte Auflösung (s.Abb.11). Dabei können nur drei Refluxgrade bestimmt werden (A: gering-, B: mittel-, C: hochgradig). Die direkte Nuklid-MCU dient dabei eher der Verlaufsbeobachtung bei bekanntem VUR während einer konservativen und/oder nach einer endoskopischen oder operativen Therapie oder als Screeningverfahren z.B. für Geschwister von Patienten mit einem VUR. Als initiale Diagnostik scheint sie wegen der genannten Nachteile ungeeignet (Fettich 2000, Stehr 2001).

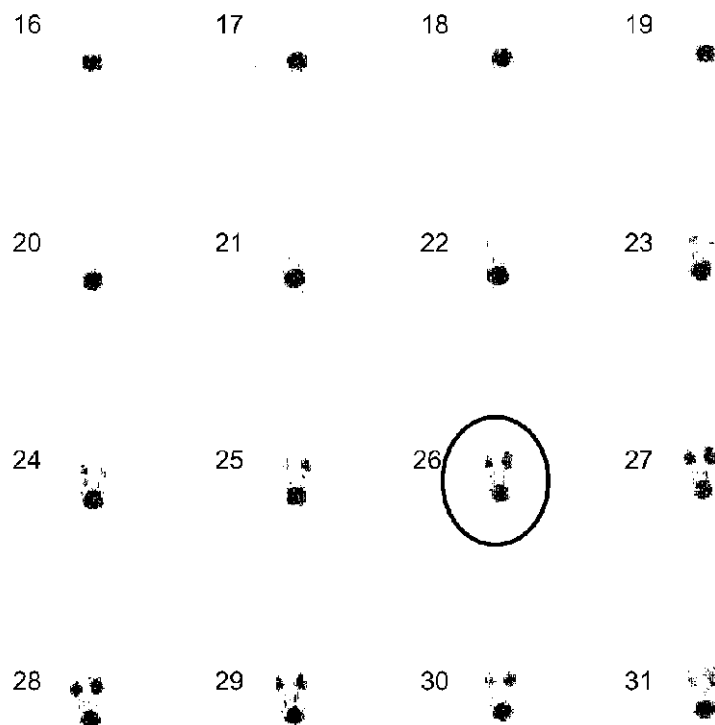


Abbildung 11: Direkte Nuklid-MCU bei bilateralem VUR, von Darge/Riedmiller (2004)

Bei der indirekten Nuklid-MCU ist keine Katheterisierung der Harnblase notwendig, das KM ( $^{99m}\text{Technetium}$ -MAG3) wird i.v. appliziert und der Abfluss in die Harnblase abgewartet. Das Kind sollte dabei willentlich die Miktion hinauszögern können und erst am Ende der Untersuchung die Harnblase entleeren, sodass nur ältere (toiletten-trainierte) Kinder hierfür in Frage kommen (Darge 2004). Die indirekte Nuklid-MCU ist ungenau und deshalb vor allem bei niedriggradigen VUR nicht empfohlen.

### **1.7.5. Zystoskopie**

Als invasives diagnostisches und gegebenenfalls auch in gleicher Sitzung therapeutisch nutzbares Mittel dient die Zystoskopie. Hierbei können die Lage (Mackie 1975), die Konfiguration (Lyon 1969) und die Aufspülbarkeit der Ureterostien (Cerwinka/Kirsch 2008) beurteilt werden, des Weiteren können die Urethra und die Blasenmukosa und -konfiguration inspiziert werden. Bei der sogenannten PIC-Zystographie (Positioning Instillation of Contrast) wird ein Röntgen-KM mit dem Spülstrahl des Zystoskops an die Uretermündung positioniert und mittels Durchleuchtung dargestellt. So kann ein (vorher möglicherweise nicht diagnostizierter) VUR detektiert werden. Allerdings ist die Wertigkeit eines auf diese Weise diagnostizierten Refluxes umstritten, da durch die genaue Positionierung des Spülstrahls keine physiologischen Verhältnisse vorliegen. Die Indikation zur PIC-Zystographie wird trotzdem von manchen Autoren bei rezidivierenden febrilen HWI mit bereits verifizierten Nierennarben und unauffälliger MCU gesehen (Hagerty 2008). Sollte ein VUR dargestellt werden, kann gleichzeitig die endoskopische Therapie erfolgen.

## **1.8. Therapie des vesikoureterorenenalen Refluxes**

Das grundsätzliche Behandlungsprinzip des VUR ist Harnwegsinfektionen, das Entstehen (weiterer) Nierennarben und die damit verbundenen Spätkomplikationen zu vermeiden. Maßgebend sind in der Wahl der Therapie nicht nur das Alter des Patienten und der Grad des VUR, sondern auch der aktuelle Nierenstatus, bereits vorhandene Parenchymschäden und Begleiterkrankungen wie eine Blasenentleerungsstörung oder andere urogenitale Anomalien. Unterschieden wird die konservative Therapie von den invasiven respektive operativen Verfahren.

### **1.8.1. Die konservative Therapie**

Die konservative Therapie basiert auf dem Wissen der Möglichkeit einer spontanen Maturation des VUR. Dies gilt insbesondere für leichte Formen des VUR und für jüngere Kinder (Edwards 1977, IRS 1981, Stehr 2008). Nach aktuellen Leitlinien wird derzeit für alle Kinder bis zu einem Jahr unabhängig vom Grad des VUR und für Kinder bis zu fünf Jahren mit einem VUR Grad 1-3 die konservative Therapie empfohlen (Tekgül 2012).

Die konservative Therapie besteht aus der Dauergabe eines Antibiotikums als abendliche Dosis, meist Nitrofurantoin oder Trimethoprim, gegebenenfalls auch Cephalosporine (Beetz 2007). Hierbei sollte jedoch stets das regionale Keimspektrum beachtet werden, welches einem Wandel unterliegen kann und die Langzeitprophylaxe dann angepasst werden müsste. Die Infektionsprophylaxe wird zunächst bis zum Ende des ersten Lebensjahres gegeben. Etwa zwölf bis 18 Monate nach Diagnosestellung erfolgt eine erneute Evaluation des VUR (z.B. mittels MCU), um den weiteren Therapieverlauf zu bestimmen. Bei rezidivierenden Durchbruchinfektionen, auch nach einem Präparatewechsel, kann möglicherweise auch schon im Säuglingsalter eine invasive Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei älteren Kindern, milden Formen des VUR, in Abwesenheit von Nierennarben und rezidivierenden HWI kann eine abwartende und beobachtende Strategie verfolgt werden.

Unter engmaschigen Kontrollen, nach ausführlicher Aufklärung und bei guter Compliance von Eltern und Kind zeigen sich auch ohne Infektionsprophylaxe zufriedenstellende Erfolge.

Die Gabe, die Dauer der Gabe und die genaue Zielgruppe der Langzeitprophylaxe ist jedoch weiterhin ein kontrovers behandeltes Thema. Eine Infektionsprophylaxe für Kinder mit einem VUR Grad 1 und 2 bleibt im Einzelfall abzuschätzen. Für Kinder ab einem VUR Grad 3 wird sie empfohlen, dabei vor allem für die Mädchen (Montini 2011, Peters 2010b, Tekgül 2012).

Beachtet werden muss bei der Dauergabe eines Antibiotikums stets das Risiko einer Resistenzbildung. Eine dadurch schlechtere Wirksamkeit der antibiotischen Therapie geht mit der Gefahr rezidivierender HWI einher (Montini 2008 und 2009, Roussey-Kesler 2008).

Deshalb sollte eine Entscheidung für eine Infektionsprophylaxe in jedem Fall individuell getroffen werden. Neben der Betrachtung von Geschlecht und Alter des Kindes, dem Grad des VUR, dem Auftreten von rezidivierenden Infektionen und bereits vorhandenen Nierenparenchymschäden ist immer ein ausführliches Gespräch mit den Eltern zu führen, um eine bestmögliche Compliance zu erreichen. Sollte es trotz Infektionsprophylaxe zu Durchbruchinfektionen kommen und/oder progrediente Nierenschäden auftreten, ist ein Wechsel des Therapieregimes erforderlich.

In der 2014 erschienenen RIVUR-Studie wurde für eine medikamentös behandelte Gruppe ein um 50% gemindertes Rezidivrisiko für HWI nachgewiesen. Hierbei wurden 607 Kinder mit VUR (davon über 2/3 mit einem VUR Grad 2-3) randomisiert, doppelt verblindet und placebo-kontrolliert erfasst. Kinder mit Infektionsprophylaxe (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) erlitten zu knapp 13% rezidivierende Harnwegsinfektionen, Kinder ohne Prophylaxe zu knapp 24%. Insbesondere Kinder mit einer begleitenden Blasen- oder Darmentleerungsstörung profitierten von einer Infektionsprophylaxe. Bezüglich neu erworbener Nierennarben zeigte sich in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (RIVUR 2014).

Abzuwägen ist jedoch auch, ob überhaupt eine Therapie erfolgen muss. In vielen (älteren) Studien wurde im Hinblick auf rezidivierende HWI keine Überlegenheit der Infektionsprophylaxe gegenüber einem Placebo gesehen (Cooper 2000, Garin 2006, Montini 2008, Pennesi 2008, Roussey-Kesler 2008), ebenso nicht im Hinblick auf die Entwicklung neuer Nierennarben (Cooper 2000, Montini 2008, Pennesi 2008).

Andererseits kann auch eine operative Korrektur in Erwägung gezogen werden, wenn bei älteren Kindern keine Spontanmaturation mehr zu erwarten ist.

Bekannt ist, dass der VUR und eine Blasendysfunktion gehäuft gleichzeitig auftreten. Dabei wird kontrovers diskutiert, ob die Blasendysfunktion als Folge des VUR zu sehen ist. Somit führe eine Therapie des VUR auch zur Verbesserung der Blasendysfunktion. Möglich ist auch, dass es sich lediglich um eine häufige Koprävalenz handelt und eine Behandlung der einen Entität keine Auswirkung auf die Heilung der anderen hat (Tekgül 2012).

Prinzipiell gilt, dass eine Blasendysfunktion immer begleitend behandelt werden sollte.

Auch in der Swedish Reflux Study von 2010 (Brandström 2010, Sillen 2010) wurde aufgezeigt, dass Kinder mit einem VUR und einer Blasenfunktionsstörung ein erhöhtes Risiko für Nierenparenchymschäden haben. Die Anamnese sollte deshalb immer eine Einnäss- oder Drangsymptomatik, Haltemanöver und eine Obstipationsproblematik einschließen, bei Bedarf



sollte ein Miktionsprotokoll geführt werden und eine Uroflowmetrie mit einer Restharnbestimmung erfolgen. Bei entsprechendem Befund kann eine Urotherapie (gegebenenfalls mit Biofeedbacktraining) und/oder die Behandlung mit Anticholinergika eingeleitet werden.

### **1.8.2. Die invasiven Verfahren**

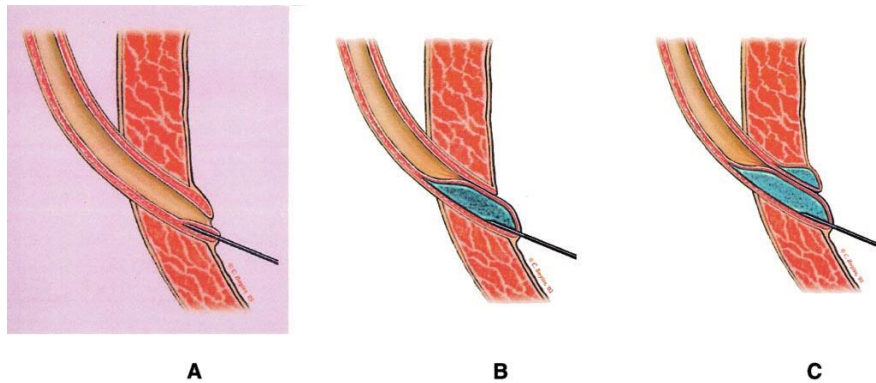
Die Indikation für ein invasives Verfahren muss stets individuell geprüft werden. Allgemein werden rezidivierende febrile Durchbruchsinfektionen, dilatierende Formen des VUR (Grad 4-5), eine zunehmende Nierenschädigung, VUR mit begleitenden Pathologien und ein fortgeschrittenes Alter des Kindes, vor allem bei Mädchen, mit geringer Chance auf eine spontane Maturation als relative Indikation für eine Antirefluxplastik gesehen. Zu beachten ist auch die Einstellung der Eltern im Hinblick auf die langjährige Einnahme einer Infektionsprophylaxe, da hier eine gute Compliance gewährleistet sein muss (Elder 2000, Zöller 2005).

#### **1.8.2.1. Die endoskopische Antirefluxplastik**

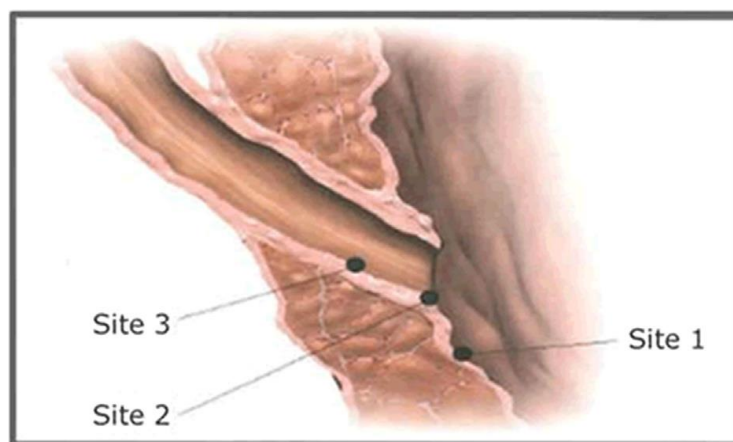
In den achtziger Jahren wurde erstmals ein endoskopisches Verfahren zur Behandlung des VUR vorgestellt (Matouschek 1981) und in den darauffolgenden Jahren weiterentwickelt (O'Donnell 1984). Mittels transurethraler Zystoskopie wird eine lange Hohnadel in die Harnblase eingeführt. Dann wird ein sogenanntes „bulking agents“, welches biokompatibel und nicht-absorbierbar sein sollte, submukös bei 6 Uhr unter die Mündung des Ureters in die Harnblasenhinterwand injiziert (subureterale Teflon®-Injektion, STING). Dadurch wird das Ostium angehoben und schlitzförmig verformt, sodass es anschließend nicht mehr refluxiv ist (Stehr 2001 und 2008). Komplikationen sind selten. Mögliche sind eine Makrohämaturie, eine temporäre Harnabflussstörung mit Flankenschmerzen und Erbrechen, fieberhafte HWI und eine späte Obstruktion. Anschließend sollte die Einnahme der Infektionsprophylaxe zunächst fortgeführt werden. Nach drei Monaten wird der Behandlungserfolg mittels MCU überprüft, gegebenenfalls die Antibiotikagabe beendet oder die Therapie neu evaluiert.

Das Verfahren der subureteralen Unterspritzung wurde 2004 von Kirsch et al. modifiziert (Kirsch 2004). Unter Zuhilfenahme eines Wasserstrahls wird dabei der Ureter im Bereich der Mündung aufgespült und die Injektionskanüle submukös an der Hinterseite des distalen Ureters platziert (Hydrodistension-Implantationstechnik). Die HIT hat dabei im Vergleich zur STING bessere Resultate (Kirsch 2004). Die Technik wurde im Weiteren nochmals modifiziert und nicht mehr nur ein Depot injiziert, sondern zusätzlich ein zweites unterhalb des ersten, direkt an der Uretermündung (double-Hydrodistension-Implantationstechnik, double-HIT). Insgesamt werden dazu 0,5-2 (-5) ml pro Ostium benutzt, je nach Form, Weite und Verformbarkeit des Ostiums.

Die Abbildungen 12 und 13 zeigen die schematische Darstellung der verschiedenen Techniken der endoskopischen ARP.



**Abbildung 12: Die modifizierte STING-Prozedur: Injektion des Depots in die Hinterwand des Ureters, aus Kirsch et al. (2004)**



**Abbildung 13: Die Injektionsstellen der STING (1), der HIT (2) und der double-HIT (2 und 3), aus Kirsch et al. (2014)**

In den ersten Jahren der endoskopischen Antirefluxplastik wurde als Injektionsmaterial Teflon®-Paste (Polytetrafluorethylen) benutzt, diese zeigte jedoch den Nachteil der Migration und der Ausbildung von Granulomen. Später wurde bovines Kollagen injiziert, mit primär guten Ergebnissen, jedoch ebenfalls mit schlechten Langzeiterfolgen. Das Kollagen führte aufgrund seiner geringeren Stabilität und der nicht dauerhaften Verformung des Ostiums zu hohen Rezidivraten (Haferkamp 2000 und 2001, Stredele 2013).

Mitte der neunziger Jahre wurde Deflux® (Dextranomer/Hyaluronsäure) eingeführt, welches aktuell nahezu ausnahmslos verwendet wird, meist in der (double-)Hydrodistension-Implantationstechnik. Als weitere Fremdmaterialien wurden Macroplastique® (Silikon, Polydimethylsiloxan) und Vantris® (Polyacrylat-Polyalkoholcopolymere) erprobt, außerdem gibt es Veröffentlichungen mit guten Erfolgen zu Injektionen von autologen Chondrocyten (Caldamone 2001, Diamond 1999).

Die Erfolgsrate der endoskopischen Antirefluxplastik wird im Allgemeinen mit bis zu 80% angegeben, je nach Schweregrad des VUR und Konfiguration des Ostiums (Akin 2014, Brandström 2010, Capozza 2002 und 2004, Dawrant 2006, Elder 2006, Kirsch 2004, Läckgren 2001, Puri 2006, Stredele 2013). In den meisten Studien liegt sie somit über der Rate der zu erwartenden Spontanmaturations.

In der Publikation von Kirsch et al. aus dem Jahre 2004 wurde erstmals die Hydrodistension-Implantationstechnik (HIT) als Modifikation der STING-Technik vorgestellt. Insgesamt wurde in dieser Serie bei der Behandlung von 459 Ureteren von Kindern zwischen sieben Monaten und 15 Jahren eine Refluxfreiheit von 76% nach einer Unterspritzung erreicht, von den noch refluxiven Ureteren wurden weitere 54% verbessert. Es zeigten sich damit signifikant bessere Erfolge mit der modifizierten Technik als mit der klassischen STING-Technik (Kirsch 2004).

Im Review von Routh und Inman von 2010 wurde eine zusammenfassende Erfolgsrate von 77% für alle Grade des VUR erreicht, der Nachbeobachtungszeitraum lag hier bei drei Monaten (Routh/Inman 2010).

Auch in einer großen Metaanalyse von 2006 wurden gute Heilungsraten nach der Unterspritzung angegeben: 78% für einen VUR Grad 1-2, 72% für einen VUR Grad 3, 63% für einen VUR Grad 4 und 51% für einen VUR Grad 5 (Elder 2006).

Im Swedish Reflux Trial von 2010, in dem Kinder im zweiten Lebensjahr mit einem VUR Grad 3-4 beobachtet wurden, konnte für die Patienten, die mit einer ARP statt konservativ behandelt wurden, eine bessere Heilung oder Milderung des VUR aufgezeigt werden. Die Vergleichsgruppen in dieser Studie waren eine mit Antibiotika behandelte und eine unbehandelte Beobachtungsgruppe (Brandström 2010).

Die guten Ergebnisse für die ARP konnten in mittelfristigen Beobachtungen bestätigt werden (Chertin 2002, Kalisvaart 2011, Läckgren 2001).

Gute Heilungsraten wurden auch für Säuglinge und für höhergradige VUR nachgewiesen. Knapp 70-80% der Ureteren sind nach einer Unterspritzung nicht mehr refluxiv (Dawrant 2006, Puri 2007). Für ältere Kinder mit hochgradigem VUR (Grad 5) wurden ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse veröffentlicht (Menezes 2007).

Signifikant schlechter funktioniert die endoskopische ARP bei refluxiven Doppelsystemen (im Vergleich zu Einzelsystemen) und bei der Behandlung des VUR bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen (im Vergleich zu sonst gesunden Harnblasen).

Trotzdem kann sie auch bei komplexen Formen des VUR angewendet werden (Elder 2006, Häcker 2011, Hunziker 2013, Moliterno 2008, Perez-Brayfield 2004).

Perez-Brayfield et al. erreichten 2004 eine Erfolgsrate von 68% nach einer Unterspritzung bei Kindern mit neurogenen Blasen, Stumpfflux nach Nephrektomie, Ureterocelen, ektopen Ureteren und nach erfolgloser offener Ureterreimplantation. Das Follow-up dieser Studie lag allerdings bei nur drei Monaten (Perez-Brayfield 2004).

Insgesamt wird für das Verfahren der endoskopischen ARP eine nur geringe Komplikationsrate angegeben (meist mit 1%, seltener bis 5%). Zu nennen sind akute HWI, eine (meist temporäre) Obstruktion des unterspritzten Ureters mit konsekutiver Harnabflussstörung, eine Hämaturie und eine Dys- und/oder Pollakisurie (Akin 2014, Capozza 2004, Vandersteen 2006). Durch die febrilen HWI kann es dann zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommen (Akin 2014). Zu den Komplikationen zählen außerdem der persistierende und der Rezidiv-Reflux. In Langzeitbeobachtungen zeigen sich mittlerweile deutlich mehr Rezidive als in den frühen Studien nach Einführung des Verfahrens angenommen wurde (Brandström 2010, Holmdahl 2010, Lee 2009). In den letzten Jahren wurden zunehmend Fälle mit spät aufgetretenen Obstruktionen beobachtet, welche letztlich eine Ureterreimplantation notwendig machten, um dauerhafte Nierenschäden zu vermeiden (Christen 2014, Kirlum 2006, Mazzone 2012, Nseyo 2013, Rubenwolf 2013, Snodgrass 2004).

Insgesamt liegen auch die Erfolgsraten der endoskopischen Antirefluxplastik, trotz der weiter oben genannten guten Ergebnisse, deutlich unter denen der offenen chirurgischen Verfahren.

Viele Autoren sind deshalb der Meinung, dass die Indikation für die Unterspritzung in der temporären Behandlung des VUR liegt, z.B. um die natürliche Maturation abzuwarten, und sie deshalb als Alternative zur Infektionsprophylaxe zu sehen ist (Stehr 2001).

Andere Autoren empfehlen die endoskopische Antirefluxplastik für nahezu alle Formen des VUR. Ausgenommen sind ektope Ureteren, ausgeprägte Megaureteren, der sekundäre hochgradige VUR und Patienten nach einer zweiten erfolglosen Unterspritzung (Molitierno 2008).

### **1.8.2.2. Die operativen Verfahren**

Die Indikationen für eine operative Therapie des VUR sind hochgradige Formen mit schlechter Chance auf Spontanheilung, wiederholte Durchbruchsinfektionen (auch nach Präparatewechsel), persistierender oder rezidivierender VUR im Jugendlichenalter oder nach wiederholter Unterspritzung und eine progrediente Nierenfunktionsverschlechterung (Heidenreich 2002, Peters 2010b, Riedmiller 1983 und 2011, Stehr 2001, Tekgül 2012).

Für Säuglinge wird meist, auch bei einem VUR Grad 5, zwar die konservative Therapie angestrebt (Peters 2010b, Tekgül 2012), bei einem hochgradigen, dilatierenden VUR mit Auffälligkeiten der Ostien (Golflochostium), Durchbruchsinfektionen und bereits vorhandenen Nierenparenchymschäden kann jedoch auch beim Säugling frühzeitig die Indikation zur Operation gestellt werden (Martin 2014, Riedmiller 1983 und 2011, Stehr 2001).

Als Kontraindikation für die Ureterreimplantation (Ureterocystoneostomie, UCN) wird von einigen Autoren eine Nierenfunktion unter 15% der Partialfunktion gesehen. Hierbei könnte es postoperativ bei noch mangelnder Peristaltik des Ureters zu einer Erhöhung des Abflusswiderstandes und somit zu einer weiteren Verschlechterung der renalen Funktion kommen. Empfohlen ist in einem solchen Fall die Weiterführung der konservativen Therapie oder, bei rezidivierenden febrilen HWI, die Nephrektomie (Riedmiller 1983 und 2011).

Alle gängigen Operationen haben exzellente Erfolgsquoten von weit über 90%. Sie liegen somit deutlich über denen der endoskopischen Antirefluxplastik. Die OP-Resultate werden deshalb postoperativ auch nicht mittels MCU kontrolliert, Beschwerdefreiheit und Abwesenheit von HWI vorausgesetzt. Die Infektionsprophylaxe kann sechs bis zwölf Wochen nach der Operation abgesetzt werden (Elder 2000). Die Erfolgsraten der offenen Ureterreimplantation sind auch nach einer oder mehreren Unterspritzungen gleichbleibend gut (Sencan 2014, Sparks 2011).

Die üblichen Verfahren gelten allesamt als sicher und haben nur wenige Komplikationen. Je nach Methode gibt es unterschiedliche Vor- und Nachteile. Allgemeine Komplikationen können ein VUR der Gegenseite oder eine Obstruktion des neu implantierten Ureters sein. Beides ist meist passager und bedarf selten einer operativen Korrektur (Riedmiller 2011, Ziesel 2012).

Für die operierten Patienten konnte allerdings in Langzeitbeobachtungen – im Vergleich zu den konservativ (medikamentös) behandelten Kindern – kein signifikant besseres Ergebnis

bezüglich der Nierenfunktion, der Bildung von Nierennarben (Elder 1997, Smellie 2001a), des Wachstums des Kindes (Elder 1997), erneuter febriler HWI (Wheeler 2003) und der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (Elder 1997) aufgezeigt werden.

Zur operativen Korrektur des VUR haben sich vier Prozeduren durchgesetzt. Man unterscheidet rein extravesikale, rein intravesikale und kombinierte Techniken. Allen Methoden gleich ist, dass der intramurale Verlauf des Ureters in der Harnblasenwand verlängert wird, um eine Antirefluxivität zu erreichen.

Bei bilateralem VUR sollte bei rein extravesikalen oder kombiniert intra- und extravesikalen Verfahren zweizeitig vorgegangen werden, um eine mögliche Schädigung der Blaseninnervation mit konsekutiver Entleerungsstörung durch eine zu intensive Präparation zu vermeiden. Für Patienten mit beidseitigem VUR wird deshalb bei einzeitiger Korrektur eine intravesikale Technik empfohlen (Tekgül 2012). Alternativ kann auch der Ureter mit dem höhergradigen VUR reimplantiert werden und der kontralaterale niedriger refluxive Ureter in gleicher Sitzung offen-operativ unterspritzt werden (Stehr 2004).

Die Antirefluxplastik nach Lich-Gregoir wird rein extravesikal durchgeführt. Dabei sollte zu Beginn der OP eine Zystoskopie zur Beurteilung der Blasenmukosa und der Uretermündung durchgeführt werden. In situ wird nun zunächst der Ureter paravesikal aufgesucht und nach kranial mobilisiert. Dann wird, unter sorgsamer Schonung der Mukosa, vom Hiatus ausgehend die Blasenmuskulatur dorsal inzidiert und gespalten. Der Ureter wird in diese Rinne submukös und mit verlängertem Verlauf eingelegt und die Muskulatur darüber wieder verschlossen. Insgesamt ist der Eingriff weniger invasiv, da die Harnblase nicht eröffnet wird und das Ostium an seiner ursprünglichen Position verbleibt. Deshalb sollte aber präoperativ (zystoskopisch) geklärt werden, ob das Ostium orthotop liegt. Postoperativ wird keine Harnableitung benötigt, die Patienten sind früher schmerzfrei und die Hospitalisationsdauer ist kürzer. Komplikationen treten zu etwa 2-4% auf (Heidenreich 2004, Wicher 2010). Als spezifische Komplikation des Verfahrens gilt die Obstruktion des Ureters, vermutlich als Folge einer beeinträchtigten Perfusion während der Präparation.

Die klassische Indikation für die Technik nach Lich-Gregoir ist der unilaterale, unkomplizierte VUR. Die Erfolgsrate liegt bei über 95% (Gregoir 1977). Kontraindiziert ist der Eingriff bei einer distalen Ureterobstruktion, da diese dann nicht beseitigt werden kann.

Als ebenso erfolgreiches extravesikales Verfahren mit einer Refluxfreiheit von über 95% hat sich die Psoas-Hitch-Ureterocystoneostomie etablieren können. Hierbei wird die Harnblasenspitze am M. psoas fixiert und auf diese Weise nach kranial gezogen. Dann wird die Harnblase eröffnet und der Ureter wie bei der Technik nach Politano-Leadbetter neu eingepflanzt. Sie wird vor allem bei Kindern jenseits der Pubertät und/oder kompliziertem VUR mit distaler Ureterobstruktion und bei ausgeprägtem Megaureter oder Ureter duplex angewendet. Außerdem kann sie nach einer erfolglosen Ureterreimplantation mit einer anderen Technik durchgeführt werden, da hiermit eine verminderte Länge des Ureters gut kompensiert werden kann.

Rein intravesikale Verfahren sind die Ureterreimplantationen nach Politano-Leadbetter und nach Cohen, beide mit Erfolgsraten von über 90%. Sie sind bei hochgradigem VUR und eher bei jüngeren Kindern indiziert.

Die Technik nach Politano-Leadbetter eignet sich gut für eine einzeitige Korrektur des bilateralen VUR, da bei rein intravesikalem Vorgehen keine Manipulation an der Blasen hinterwand respektive ihrer Innervation stattfindet. Außerdem kann die Lage des Neoostiums optimal bestimmt werden, was im Hinblick auf spätere endourologische Eingriffe sinnvoll sein kann. Die notwendige postoperative Ableitung der Harnblase ist für diese Methode jedoch als Nachteil zu nennen.

Bei der Original-Technik nach Politano-Leadbetter (s. Abb. 14) werden nach vertikaler Eröffnung der Harnblase zunächst Haltenähte zum Offenhalten der Harnblase gesetzt. Dann wird der Ureter von intravesikal vom Ostium ausgehend ausgelöst und durch einen kranial gelegenen Neohiatus wieder in die Harnblase zurückverlagert. Von dort wird er über einen ausreichend langen submukösen Tunnel zum Ostium zurückgeführt. Die Methode hat mit 5-10% etwas häufiger Komplikationen. Möglich ist eine Verletzung des Darms während der extravesikalen Präparation, das Auftreten eines kontralateralen VUR und einer temporären oder persistierenden Hydronephrose (Steffens 2000).

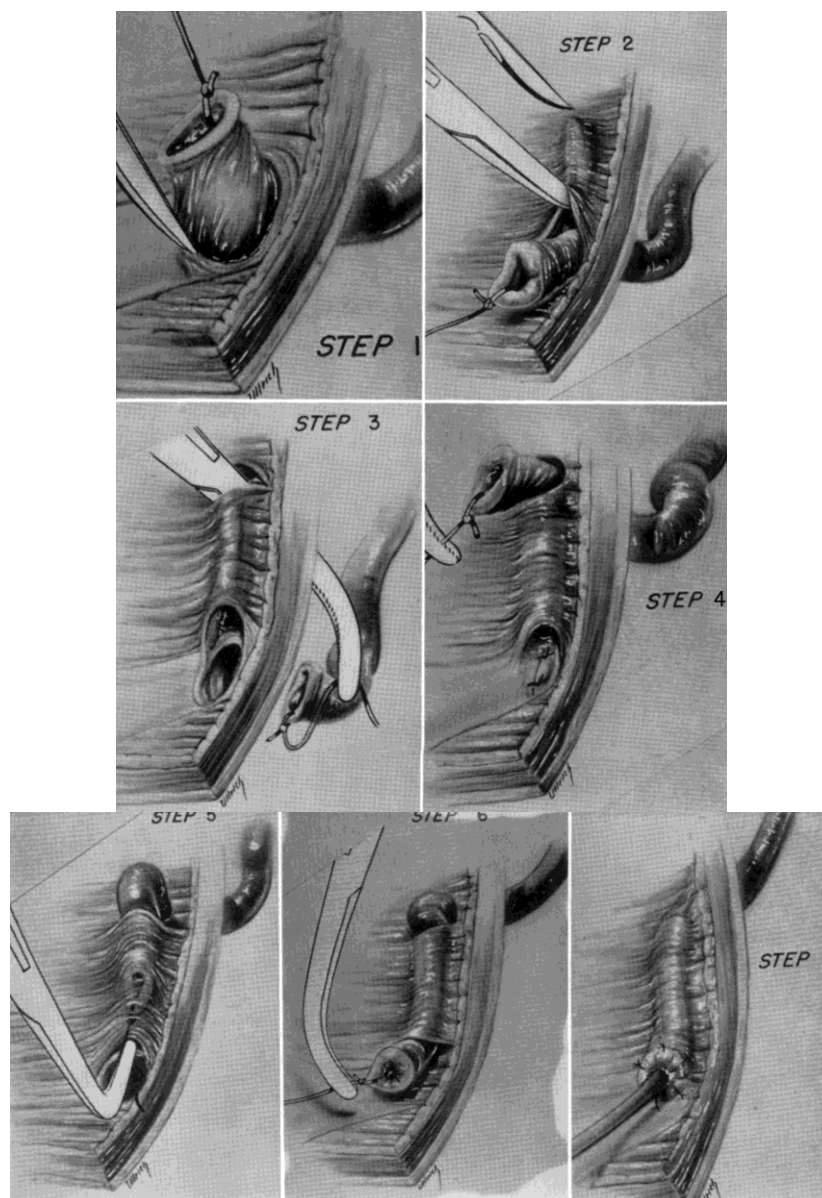
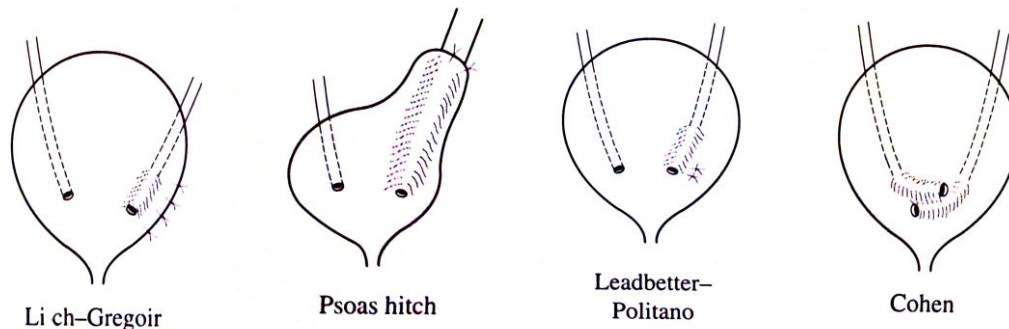


Abbildung 14: Die Original-Technik von Politano-Leadbetter (1958)

Bei der modifizierten Politano-Leadbetter-Methode wird kombiniert intra- und extravesikal vorgegangen. Dabei wird der extravesikale Anteil des Ureters zusätzlich retroperitoneal mobilisiert. Unter Sichtkontrolle können so Peritoneal- und Darmverletzungen vermieden und Neohiatus und Neoostium des Ureters noch besser positioniert werden.

Bei der Technik nach Cohen wird der Ureter ebenfalls von intravesikal ausgelöst, dann transtrigonal verlagert und lateral des gegenüberliegenden Ostiums fixiert. Dies kann ebenfalls einzeitig auf beiden Seiten durchgeführt werden. Der große Nachteil dieser Methode ist, dass die Ostien durch ihre nun sehr laterale Lage nur noch schwer für zukünftige endoskopische Eingriffe (z.B. Ureterschienenungen) erreichbar sind.



**Abbildung 15: Zusammenfassung der gängigen OP-Methoden der Ureterocystoneostomie, von Gough aus Stringer (1998)**

In den vergangenen Jahren gab es zunehmend Veröffentlichungen zur laparoskopischen Ureterreimplantation, auch der roboter-assistierte. Meist wird hierbei die Technik nach Lich-Gregoir angewendet, aber auch intravesikale Verfahren wurden vorgestellt. Die OP-Ergebnisse gleichen denen der offenen Techniken, jedoch muss in der Zukunft die Rentabilität (OP-Dauer, Lernkurve, Kosten) weiter evaluiert werden. Aktuell werden die laparoskopischen Antirefluxoperationen deshalb noch nicht als Standardverfahren empfohlen (Heidenreich 2004, Tekgül 2012).

## **1.9. Darstellung der aktuellen Leitlinien**

### **1.9.1. Leitlinien der European Association of Urology (EAU)**

Die Empfehlungen der EAU zum Prozedere bei Kindern mit VUR enthalten eine ausführliche Anamnese inklusive der Familienanamnese und im Hinblick auf mögliche Erkrankungen der unteren Harnwege, eine körperliche Untersuchung mit Blutdruckmessung, Urinuntersuchungen (Urinstatus und -kultur) und eine Bestimmung des Serumkreatinins bei bilateralen Auffälligkeiten der Nieren.

Als bildgebende Verfahren werden primär die Sonographie und die MCU genannt, nach welcher der VUR entsprechend des International Reflux Study Committee klassifiziert werden soll. Die MCU gilt, trotz guter Ergebnisse der MUS und der MR-MCU, weiter als Goldstandard in der Diagnostik des VUR.

Die DMSA-Szintigraphie sollte nach initialer Diagnosestellung und zu Verlaufskontrollen durchgeführt werden, auch nach erneuten PN.



Für Säuglinge mit einer pränatal bekannten Hydronephrose wird zunächst eine sonographische Kontrolle nach der ersten Lebenswoche empfohlen.

Bei Patienten mit beidseitiger hochgradiger Hydronephrose, einer Doppelniere mit Hydronephrose, einer Ureterocele, einem Megaureter oder einer auffälligen Blasenkonfiguration wird eine MCU empfohlen. Bei Säuglingen mit pränataler Hydronephrose und Harnwegsinfektionen sollte ebenfalls eine MCU in Betracht gezogen werden.

Für asymptomatische Geschwister von Kindern mit VUR und für asymptomatische Kinder von Eltern mit VUR wird zunächst ein sonographisches Screening empfohlen. Sollte dabei der Verdacht auf Nierenparenchymschäden bestehen oder sollten HWI vorgekommen sein, ist eine MCU durchzuführen. Eltern sind über die erhöhte Prävalenz eines VUR bei erstgradigen Verwandten aufzuklären. Für ältere asymptomatische Kinder besteht keine Notwendigkeit für ein Screening mehr.

Bei Säuglingen und Kleinkindern bis zu 2 Jahren mit febrilen HWI ist eine MCU durchzuführen. Sollte ein VUR nachgewiesen werden, ist vor allem bei hochgradigem VUR und bei sonographischen Auffälligkeiten der Nieren eine DMSA-Szintigraphie anzuschließen. Besonderes Augenmerk sollte auf das Vorhandensein einer Blasendysfunktion bei Kindern mit VUR gelegt werden, da Kinder mit beiden Pathologien eine deutlich schlechtere Prognose mit einem erhöhten Risiko für HWI und Nierennarben haben. Eine Blasendysfunktion sollte deshalb immer mitbehandelt werden. Kinder mit einer gleichzeitig vorhandenen Blasendysfunktion haben meist unauffällige sonographische Befunde und eher nur leichte Formen des VUR, sodass eine MCU in Abwesenheit von HWI auch hier nicht zwingend indiziert sein muss. Sollten aber bereits HWI stattgefunden haben, ist die Videourodynamik das diagnostische Mittel der Wahl.

Die konservative Therapie des VUR kann nach Leitlinien der EAU entweder mittels „watch and wait“ oder mit der kontinuierlichen Gabe einer antibiotischen Infektionsprophylaxe erfolgen.

Kinder im ersten Lebensjahr erhalten initial immer eine antibiotische Dauerprophylaxe, unabhängig vom Schweregrad des VUR, von sonstigen Symptomen oder Nierennarben. Bei einer Durchbruchinfektion wird die antibiotische Therapie in therapeutischer Dosierung gegeben. Zur antibiotischen Infektionsprophylaxe sind als abendliche Einmaldosis (also ein Drittel der therapeutischen Dosis) Amoxicillin oder Trimethoprim für Kinder unter 2 Monaten und Trimethoprim-Sulfamethoxazol oder Nitrofurantoin für ältere Kinder empfohlen.

Bei älteren Kindern und ohne weitere Erkrankungen kann es unter angemessener Verlaufsbeobachtung sinnvoll sein, die Infektionsprophylaxe nach guter Kommunikation der Vor- und Nachteile mit den Eltern (Durchbruchinfektionen mit Änderung des Therapieschemas) zu beenden. Kinder bis 5 Jahre können bei einem hochgradigen VUR ebenfalls zunächst antibiotisch behandelt werden, sollten sonst keine Nierenauffälligkeiten bestehen.

Für die regelmäßigen klinischen und diagnostischen Verlaufsbeobachtungen der Patienten gibt es aktuell kein allgemeingültiges Schema, sinnvoll erscheinen sonographische Kontrollen zweimal pro Jahr und jährliche MCU und DMSA-Scans, gegebenenfalls können diese auch seltener erfolgen, je nach klinischem und sonographischem Befund.

Bei Durchbruchinfektionen trotz antibiotischer Prophylaxe sollte die konservative Therapie überdacht werden und gegebenenfalls ein Therapiewechsel eingeleitet werden. Für Patienten mit häufigen Durchbruchinfektionen wird die operative oder endoskopische Therapie



bevorzugt. Patienten mit hochgradigem VUR sollten ebenfalls eher operativ korrigiert werden.

Verglichen damit eignet sich die endoskopische Technik für niedriggradige Formen des VUR, insbesondere für Patienten ohne Harnwegsinfektionen und ohne Nierenschäden. In der ARP bewährt und für Kinder zugelassen hat sich dabei aktuell Deflux® (Dextranomer/Hyaluronsäure). Eine endgültige Empfehlung, in welchen Fällen eine Unterspritzung statt der konservativen Therapie durchzuführen ist, steht bei noch fehlender Studienlage aus.

Auch für die älteren Patienten ist die endoskopische Antirefluxplastik bei leichten Formen des VUR eine Therapieoption.

Bezüglich der offenen Ureterreimplantation wird keines der gängigen (weiter oben beschriebenen) Verfahren eindeutig von der EAU bevorzugt. Für alle lassen sich Vor- und Nachteile finden, mit Erfolgsraten von etwa 95% gelten sie aber allesamt als sicher und effektiv.

Allgemein gilt, dass das therapeutische Prozedere immer individuell abzuwägen ist.

Es ist dabei abhängig vom Alter des Kindes, vom allgemeinen klinischen Verlauf, dem Grad des VUR, der Seitverteilung des VUR, einer zusätzlich vorhandenen Blasendysfunktion, assoziierten Nierenfehlbildungen, bereits aufgetretenen Nierennarben sowie einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Ein hochgradiger oder beidseitiger VUR, rezidivierende febrile HWI und renale Auffälligkeiten gelten als besondere Risikofaktoren für permanente Nierenparenchymschäden. Generell sollte das Behandlungsregime immer mit den Eltern abgesprochen und gegebenenfalls abgeändert werden.

### **1.9.2. Leitlinien der American Urological Association (AUA)**

Gemäß der AUA sollten Kinder mit einem VUR bei der Erstvorstellung und im Follow-up ebenfalls gründlich körperlich untersucht werden und mindestens jährlich sollten Körpergewicht und Körpergröße, Blutdruck und Serumkreatinin gemessen werden.

Außerdem sind mindestens jährlich Urinuntersuchungen zum Ausschluss einer Proteinurie empfohlen. Sollten sich Hinweise auf eine Infektion ergeben, ist eine Urinkultur mit Resistenztestung anzulegen.

Zur weiteren Diagnostik sollten eine Sonographie (im Weiteren mindestens einmal jährlich) und eine DMSA-Szintigraphie durchgeführt werden. Die Szintigraphie soll dabei Nierennarben darstellen und zur Planung des weiteren Prozederes und/oder als Ausgangswert für Verlaufskontrollen dienen. Dies gilt maßgeblich für Kinder ab einem VUR Grad 3, sehr junge Kinder, Kinder mit auffälligen Sonographiebefunden der Nieren und erhöhtem Serumkreatinin im Verlauf. Auch und insbesondere bei Kindern mit rezidivierenden HWI und Durchbruchinfektionen können so neu aufgetretene Nierenparenchymschäden detektiert werden.

Eine MCU (oder eine Radionuklid-Zystographie) sollte nach initialer Diagnosestellung erneut nach ein bis zwei Jahren durchgeführt werden, um den Verlauf der Spontanmaturation zu sehen. Bei Patienten mit hochgradigem VUR oder begleitender Blasendysfunktion können längere Intervalle erfolgen, da die Maturation hier meist verzögert stattfindet.

Optional kann die Kontroll-MCU auch bei Patienten mit einem VUR Grad 1 und 2 durchgeführt werden, wobei diese mit großer Wahrscheinlichkeit spontan maturieren und klinisch nur von geringer Bedeutung sind.

Für Geschwister von Kindern mit VUR ist bei sonographischen Auffälligkeiten der Nieren oder HWI in der Anamnese ebenfalls eine MCU durchzuführen.

Sollten Geschwister bisher keinen nachgewiesenen VUR haben, sind sie im Hinblick auf Infektionen der Harnwege zu beobachten. Für ältere Kinder muss kein spezifisches Screening erfolgen. Gleiches gilt für Kinder von Eltern mit einem VUR.

Für Säuglinge und Kinder mit einer Hydronephrose Grad 3 oder höher, bei sonographischen Auffälligkeiten der Harnblase oder einem Megaureter ist ebenfalls eine MCU empfohlen.

Kinder mit pränatal diagnostizierter HN können optional eine MCU zum Ausschluss eines VUR erhalten, wobei der Schweregrad der HN nicht sicher mit dem des VUR korreliert.

Gleichzeitig bestehende Blasenfunktions- oder Darmentleerungsstörung sollten wegen des höheren Risikos für Nierenschäden, dem vermehrten Auftreten von Durchbruchsinfektionen trotz Antibiotika-Prophylaxe und der geringeren Chance auf Spontanmaturation begleitend behandelt werden, vor allem vor einer chirurgischen Intervention.

Zu Beginn und im Verlauf der Therapie sind ausführliche Gespräche mit Eltern und Kind über die Erkrankung, die Therapieoptionen und die Folgen einer Nicht-Behandlung zu führen. Für Säuglinge im ersten Lebensjahr mit febrilen HWI in der Anamnese empfiehlt die AUA die kontinuierliche Gabe einer Infektionsprophylaxe.

Ohne Nachweis eines HWI wird die Infektionsprophylaxe erst ab einem VUR Grad 3 empfohlen, sie kann aber für Kinder mit niedriggradigem VUR in Betracht gezogen werden.

Die Therapie der Kinder über einem Jahr unterscheidet sich von der Therapie der Säuglinge, da sie seltener febrile HWI haben und ihre Symptome besser kommunizieren können. Andererseits nimmt die Spontanmaturation mit zunehmendem Alter ab und es liegen häufiger Blasenfunktionsstörungen vor.

Bei Kindern über einem Jahr und gleichzeitig vorliegender (und behandelter) Blasenfunktionsstörung ist eine antibiotische Dauertherapie empfohlen, da ein erhöhtes Risiko für einen HWI besteht. Kinder nach febrilem HWI ohne Blasenfunktionsstörung können ebenfalls mit einer Infektionsprophylaxe behandelt werden.

Ein zuwartendes Regime (ohne Infektionsprophylaxe) kann bei älteren Kindern ohne relevante Nebendiagnosen und ohne rezidivierende HWI angewendet werden. Dabei sollte bei jeglichen Anzeichen eines HWI eine rasche Diagnostik und gegebenenfalls Behandlung erfolgen.

Bei Patienten mit Durchbruchsinfektionen muss ein Wechsel des Therapieregimes abhängig vom Grad des VUR, Alter des Kindes, einer begleitenden Blasenfunktionsstörung und vom Ausmaß bereits vorhandener Nierennarben erfolgen. Dabei muss für die Patienten mit antibiotischer Dauerprophylaxe und Durchbruchsinfektionen die Indikation für eine Ureterreimplantation oder eine endoskopische Antirefluxplastik geprüft werden.

Patienten mit nur einer einmaligen Durchbruchsinfektion und ohne relevante Nebendiagnosen können versuchsweise mit einem anderen Antibiotikum behandelt werden.

Patienten, die bisher keine Antibiotika-Prophylaxe erhielten, sind im Anschluss an eine febrile Durchbruchsinfektion mit einer solchen zu behandeln. Sollte der HWI nicht febril sein, kann auf die Prophylaxe verzichtet werden.

Nach der AUA kann die operative Therapie offen chirurgisch als Ureterreimplantation erfolgen oder endoskopisch mittels Unterspritzung. Postoperativ sind bei beiden Verfahren sonographische Kontrollen zum Ausschluss einer Obstruktion indiziert. Nach einer endoskopischen Antirefluxplastik sollte immer eine MCU erfolgen (optional auch nach einer offenen Ureterreimplantation).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Das Patientenkollektiv**

Die vorliegende Arbeit betrachtet retrospektiv Daten von Säuglingen und Kleinkindern bis einschließlich 15 Monate, welche an einem uni- und/oder bilateralen vesikoureterorenalen Reflux Grad 1-5 erkrankt sind und in den Jahren 2007 bis 2012 in der Cnopf'schen Kinderklinik in Nürnberg mit der endoskopischen Antirefluxplastik behandelt wurden.

Folgende Daten wurden erhoben: Alter zum Zeitpunkt der Behandlung, Grund der Erstvorstellung, diagnostische Verfahren (MCU vor und nach den Eingriffen, Sonographie, Szintigraphie), klinischer Verlauf (Harnwegsinfektionen und/oder erneute endoskopische Injektionen) und zusätzliche operative Eingriffe.

Der Schwerpunkt hierbei war die Wirksamkeit der endoskopischen Antirefluxplastik (definiert als Refluxfreiheit nach dem Eingriff) zu überprüfen. Klinische Parameter (z.B. HWI) und der Behandlungsverlauf wurden erhoben, waren hier aber nicht das entscheidende Beobachtungskriterium.

Die zentrale Auswertung lag auf den Kindern mit renalen Einzelsystemen, zusätzlich erhoben wir die Befunde von Kindern mit einer Doppelniere mit Ureter duplex aus, die im gleichen Zeitraum behandelt wurden.

Insgesamt wurden 53 Kinder mit Einzelsystemen behandelt, davon waren 22 Kinder bilateral betroffen. Demnach zählten wir in dieser Gruppe 74 Ureteren/ureterorenale Einheiten (URE), die unterspritzt wurden.

Die Gruppe der Kinder mit den Doppelnieren mit Ureter duplex umfasste zwölf Kinder. Von diesen wurden zwei bilateral behandelt, sodass insgesamt 14 Ureteren unterspritzt wurden (respektive das refluxive Ostium der unteren Anlage des Doppelsystems).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem sekundären VUR, so z.B. Kinder mit posterioren Urethralklappen und Kinder mit einer Myelomeningocele.

### **2.2. Das therapeutische Vorgehen**

Im genannten Untersuchungszeitraum wurde die Indikation zur endoskopischen Antirefluxplastik in der Altersklasse der Säuglinge und Kleinkinder bis 15 Monaten bei allen Graden des VUR gesehen.

Alle Patienten (alle ureterorenalen Einheiten) wurden in Allgemeinanästhesie in der double-Hydrodistension-Implantationstechnik (double-HIT) unterspritzt, wie sie im Einleitungsteil beschrieben wurde.

Als Unterspritzungsmaterial wurde in fast allen Fällen Deflux® (Dextranomer/Hyaluronsäure) verwendet, ein Kind wurde mit Vantris® (Polyacrylat/Polyalkohol/Copolymer-Partikel) behandelt. Postoperativ wurden die Kinder eine Nacht stationär überwacht und bei beschwerdefreiem Allgemeinzustand, unauffälliger Miktion und nach sonographischem Ausschluss einer neu aufgetretenen Harntransportstörung

nach Hause entlassen. Eine klinische und sonographische Kontrolle erfolgte nach vier Wochen, eine MCU zur Überprüfung des VUR nach drei Monaten.

Bis zum Jahre 2009 wurden die Kinder postoperativ bis zur Kontroll-MCU mit einer Infektionsprophylaxe behandelt, danach nur noch während des stationären Aufenthalts. Seitdem führten wir bei unauffälliger Blasenschleimhaut und in Abwesenheit eines HWI (Ausschluss mittels Urinstatus und Urinkultur) keine Infektionsprophylaxe mehr durch.

### **2.3. Statistische Methoden**

In unserer retrospektiven Studie wurden die Daten der Patienten mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel erfasst. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung mittels SSPS®22.

Nach der deskriptiven Datenanalyse berechneten wir zunächst die Heilungsraten der bi- und unilateral erkrankten Kinder vor und nach der Behandlung und verglichen diese miteinander. Für diesen Vergleich wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt, bei kleinen Fallzahlen der Exakte Test nach Fisher. Dabei galt ein p-Wert von  $<0,05$  als statistisch signifikant. Letztlich stellten wir unsere Daten den bekannten Daten zur Spontanheilung des VUR gegenüber. Auch hier wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet, bei kleinen Fallzahlen der Exakte Test nach Fisher. Erneut galt ein p-Wert von  $<0,05$  als statistisch signifikant.

### 3. Ergebnisse

#### Allgemeine Patientenmerkmale, Ein- und Ausschlusskriterien

Bei der retrospektiven Auswertung der Jahre 2007 bis 2012 sahen wir 71 Säuglinge und Kleinkinder bis 15 Monate, die mit der Unterspritzung in double-HIT behandelt wurden.

Für die Analyse wurden Patienten mit sekundärem VUR ausgeschlossen. Dies waren fünf Patienten mit hinteren Urethralklappen und ein Patient mit einer Meningomyelocele.

Bei vier Patienten konnten wir wegen fehlender Verlaufsdokumentation kein Follow-up erheben.

Insgesamt verblieben zur Analyse 62 Kinder, die in zwei Gruppen unterteilt und getrennt voneinander betrachtet wurden (53 Patienten mit Einzelsystemen und zwölf Patienten mit Doppelsystemen). Drei Patienten wurden in beiden Gruppen und somit doppelt bewertet, da sie ein refluxives Einzelsystem und kontralateral eine refluxive Doppelniere mit Ureter duplex hatten. Kinder mit Doppelniere und Ureter fissus wurden wegen des Monoostiums zu den Einzelsystemen gezählt.

#### 3.1. Patienten mit renalen Einzelsystemen

##### 3.1.1. Patientenmerkmale

Zu dieser Gruppe zählten 53 Kinder mit insgesamt 74 refluxiven ureteralen Einheiten. Davon waren 28 Kinder männlich und 25 Kinder weiblich, entsprechend 52,8% und 47,2% (Abb.16). 21 Kinder waren von einem bilateralen VUR betroffen, elf Kinder hatten einen rechtsseitigen und 21 Kinder einen linksseitigen VUR (Abb.17).

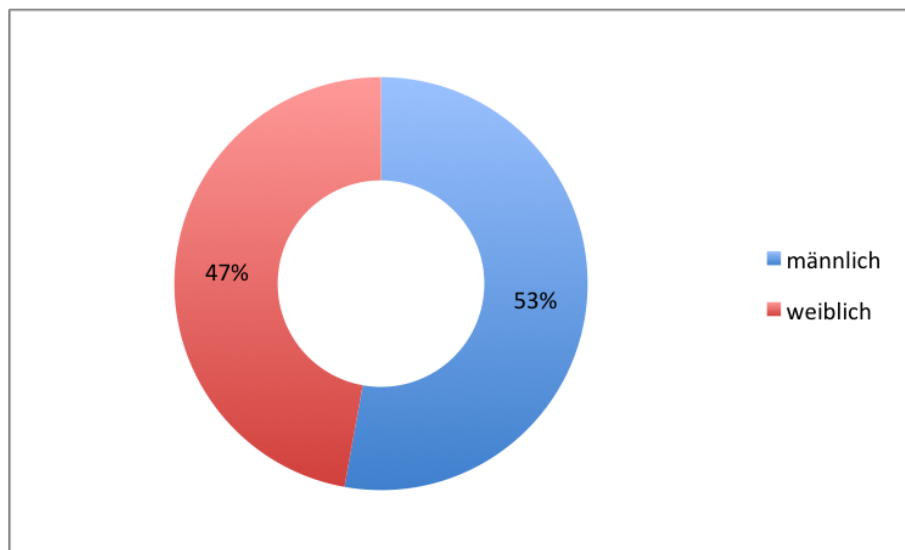


Abbildung 16: Geschlechtsverteilung der behandelten Kinder

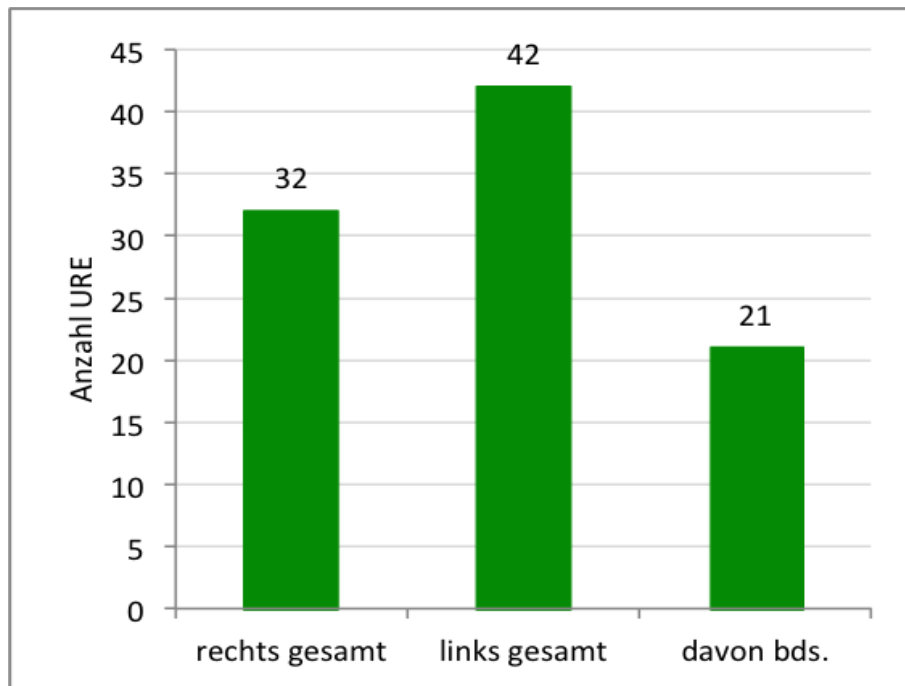


Abbildung 17: Seitverteilung zu Beginn der Behandlung

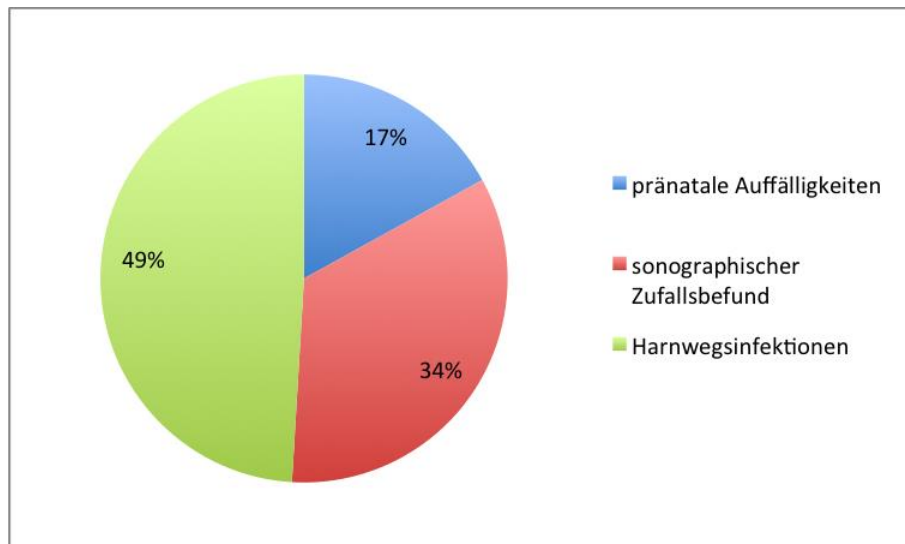
### 3.1.2. Grund der Erstvorstellung

Die Gründe für die Erstvorstellung in unserer Ambulanz waren eine pränatal diagnostizierte HN, eine bei einer Vorsorgeuntersuchung zufällig entdeckte HN (oder andere zufällig festgestellte sonographische Auffälligkeiten) und die Vorstellung nach einer ersten febrilen Harnwegsinfektion oder im Anschluss an eine solche zur weiteren Diagnostik (Abb.18). Bei der pränatalen Sonographie fielen insgesamt neun Kinder auf, acht davon mit einer HN (davon bei vier Kindern bilateral und bei vier Kindern unilateral) und ein Kind mit einem Megaureter beidseits und einer Ureterocele (auf der nicht refluxiven Seite). Dies entspricht einem Anteil von 17%. Sie wurden uns postnatal zeitnah vorgestellt.

Beim Screening von Niere und ableitenden Harnwegen bei den Vorsorgeuntersuchungen fielen insgesamt 18 Kinder auf, anteilig 34%. Davon hatten neun Kinder eine HN (drei davon beidseits), vier Kinder einen Megaureter (zwei davon beidseits) und zwei Kinder eine Doppelnieren ohne weitere sonographische Pathologie.

Die drei anderen Kinder in dieser Aufzählung wurden uns wegen einer Nierenagenesie (mit kontralateraler Doppelnieren), wegen einer Nierenhypoplasie und wegen eines Blasendivertikels vorgestellt.

Der häufigste Grund für eine Erstvorstellung war in unserem Patientengut die febrile Harnwegsinfektion. Diese Gruppe zählte insgesamt 26 Kinder, welches einen Anteil von 49% darstellt.



**Abbildung 18: Grund der Erstvorstellung**

### **3.1.3. Sonographischer Befund bei Erstvorstellung**

Bei den 53 Kindern mit refluxiven Einzelsystemen erhoben wir bei der Erstvorstellung folgende sonographische Befunde (entsprechende prozentuale Anteile s.Abb.19 und Abb.20).

Eine Hydronephrose ersten Grades sahen wir bei 22 Nieren, eine zweitgradige Hydronephrose bei sechs Nieren, eine drittgradige Hydronephrose bei 13 Nieren und eine viertgradige Hydronephrose bei einer (Doppel-) Niere (Abb.19).

Es wurden dann zusätzliche sonographische Befunde erhoben (Abb.20).

Achtmal sahen wir einen MU (bei fünf Kindern, also dreimal MU beidseits), viermal ohne HN (einmal davon mit einer Ureterocele auf der nicht-refluxiven Seite) und viermal mit HN auf der ipsilateralen Seite.

Drei Kinder hatten eine Nierenagenesie mit entsprechender kontralateraler Hypertrophie, ein Kind hatte eine hypoplastische Niere (auf der nicht-refluxiven Seite).

Fünf Kinder hatten eine Doppelnieren (mit Monoostium) mit Hydronephrose und fünf Kinder eine Doppelnieren (mit Monoostium) ohne Hydronephrose.

Bei elf Kindern sahen wir keinerlei sonographische Auffälligkeiten bei der Erstvorstellung.

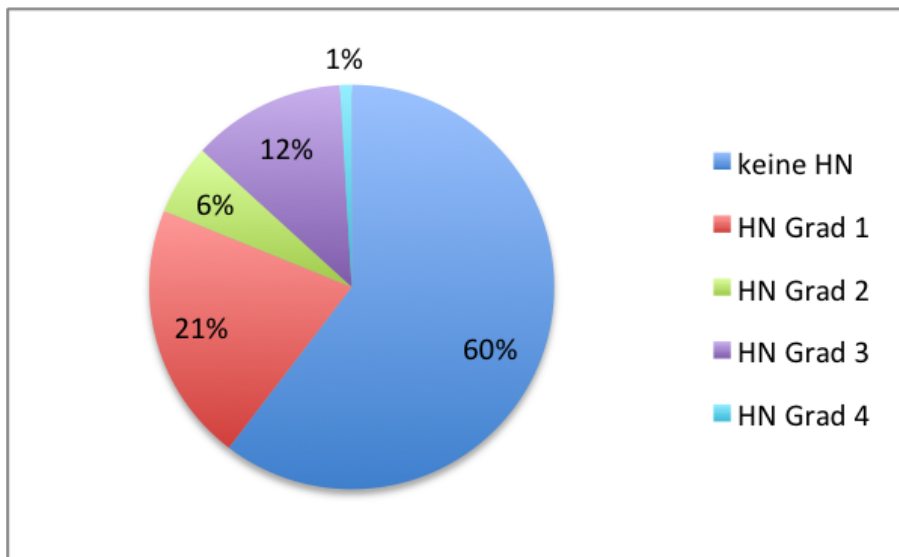


Abbildung 19: Grad der Hydronephrose bei Erstvorstellung

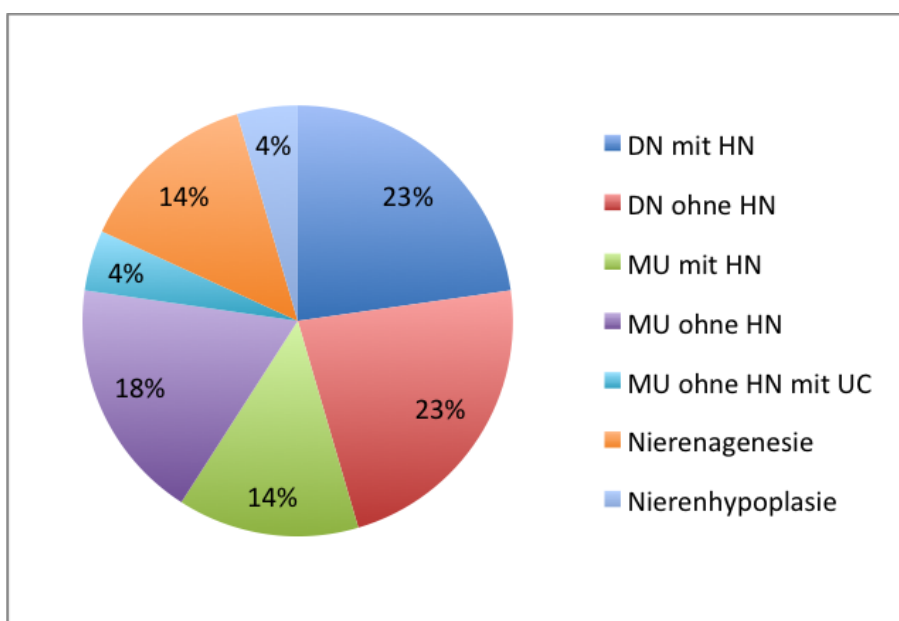


Abbildung 20: Zusätzliche sonographische Befunde bei Erstvorstellung

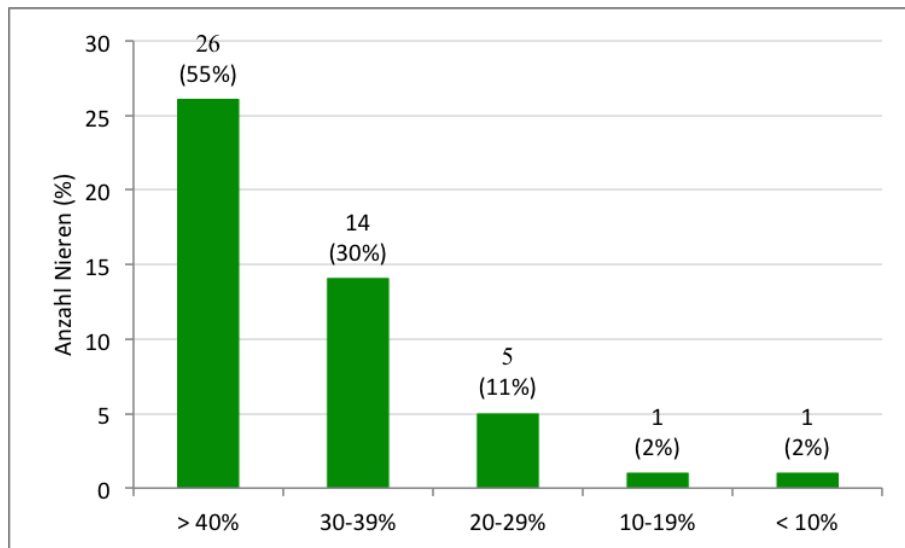
### 3.1.4. Szintigraphischer Befund vor der Behandlung

Bei 50 unserer 53 Patienten wurde eine Szintigraphie durchgeführt, meist eine MAG3-Szintigraphie, bei drei Patienten eine DMSA-Szintigraphie. In den meisten Fällen wurde die Untersuchung vor der Unterspritzung durchgeführt, nur bei zwei Patienten im Verlauf. Das Alter bei der Szintigraphie lag im Median bei 5 Monaten.

Die relativen Funktionsanteile und die Abflussverhältnisse bei den durchgeführten MAG3-Szintigraphien werden in den Abbildungen 21 und 22 aufgezeigt. Dabei hatten 26 Kinder eine normale Seitenverteilung, 14 Kinder eine Niere mit leicht erniedrigter relativer Partialfunktion unter 39% (davon zwölf auf der unterspritzten Seite), fünf Kinder eine Niere mit einer Partialfunktion unter 29% (alle auf der unterspritzten Seite) und ein Kind eine Niere mit einer Partialfunktion unter 19% (auf der unterspritzten Seite). Ein Kind hatte eine relative

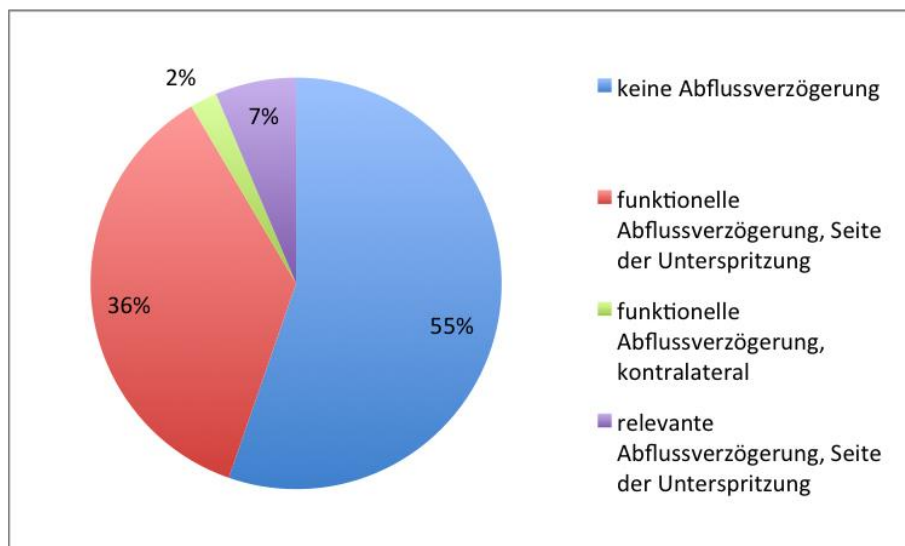


Partialfunktion unter 10%, bei bekannter Hypoplasie der kontralateralen, nicht unterspritzten Seite. Die drei Kinder, die in der Abbildung 21 nicht erfasst sind, hatten eine Einzelniere.



**Abbildung 21: Relative Partialfunktionen der renalen Einzelsysteme bei der ersten Szintigraphie**

Bei den 47 durchgeführten dynamischen Szintigraphien stellten sich die Abflussverhältnisse wie folgt dar: 26 Kinder hatten keine Obstruktion. 17 Kinder hatten eine funktionelle, nicht relevante Abflussverzögerung der betroffenen Niere mit gutem Lasix-Washout. Drei Kinder zeigten eine relevante Obstruktion auf der später unterspritzten Seite, bei einem Kind war dafür eine Ureterabgangsstenose ursächlich, welche vor der späteren Unterspritzung mit einer Pyeloplastik therapiert wurde. Ein weiteres Kind hatte eine funktionelle Abflussverzögerung der kontralateralen, nicht-refluxiven Seite. Der entsprechende prozentuale Anteil wird in Abbildung 22 wiedergegeben.



**Abbildung 22: Darstellung der Abflussverhältnisse bei der ersten MAG3-Szintigraphie**

### 3.1.5. Schweregrad und Seitverteilung des vesikoureterorenalen Refluxes vor der Behandlung

Von den 53 Kindern mit refluxiven Einzelsystemen erhoben wir vor der ersten Unterspritzung die in Abbildung 23 wiedergegebenen Schweregrade des VUR (mittels MCU). Bei dieser MCU waren die Kinder im Median sechs Monate alt.

Bei 21 Patienten stellten wir einen beidseitigen vesikoureterorenalen Reflux fest (entsprechend 42 URE). 32 Patienten hatten einen einseitigen vesikoureterorenalen Reflux (davon elf Patienten rechts und 21 Patienten links), sodass insgesamt 74 refluxive Einheiten behandelt wurden.

Wir sahen bei einem Kind einen erstgradigen VUR. 18 Kinder hatten initial einen VUR Grad 2, 34 Kinder einen VUR Grad 3 und 18 Kinder einen VUR Grad 4. Drei Kinder in dieser Behandlungsgruppe hatten einen fünftgradigen VUR. Somit hatte, mit einem Anteil von 45,9%, der Großteil der Patienten einen drittgradigen VUR (Abb.23).

Dabei waren 17 von 21 Kindern, also 81%, der Kinder mit hochgradigem VUR männlichen Geschlechts (s.Tab.3), bei den niedriggradigen VUR waren die Mädchen mit 58% häufiger betroffen.

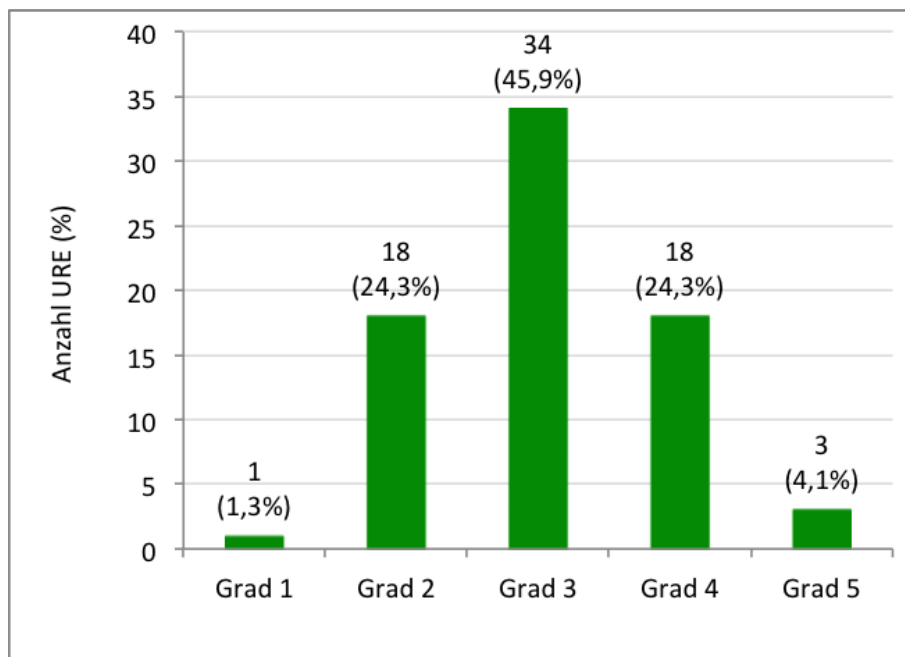


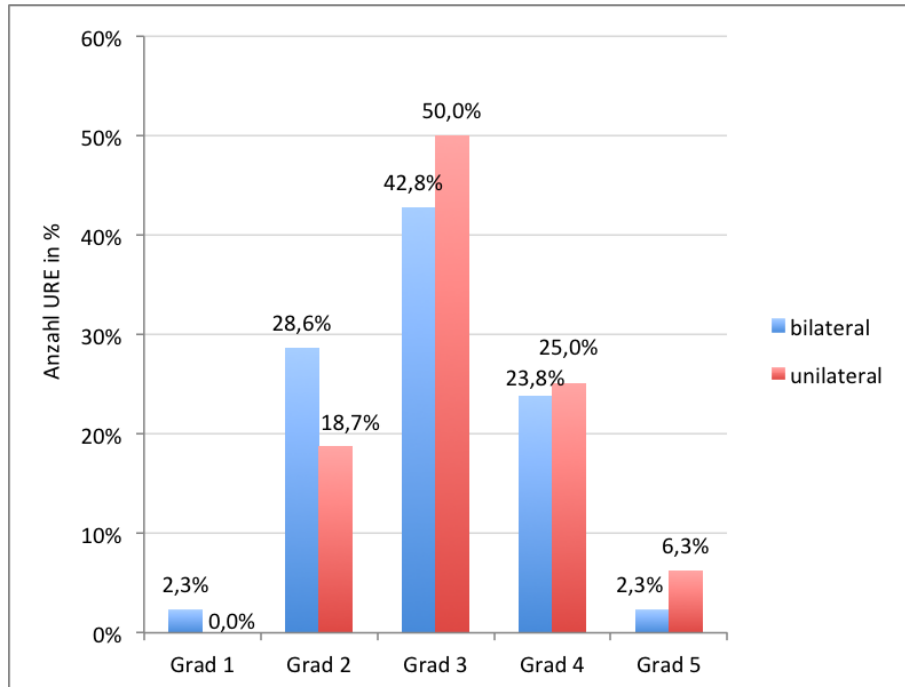
Abbildung 23: Schweregrad des VUR aller Einzelsysteme zu Beginn der Behandlung

Tabelle 3: Geschlechtsverteilung des VUR zu Beginn der Behandlung

	männlich	weiblich
Grad 1-3	22	31
Grad 4-5	17	4

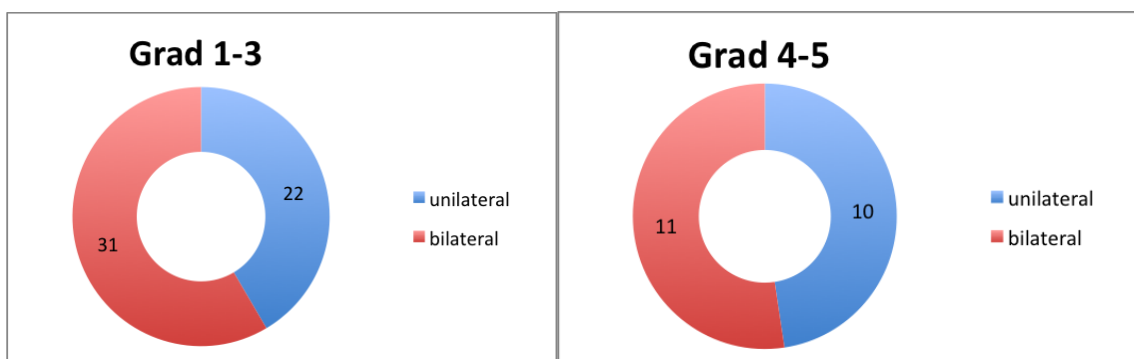
Anschließend wurden die verschiedenen Grade des VUR bezüglich ihrer Seitverteilung (bi- oder unilateral) betrachtet. Dabei zeigte sich bei den bilateral erkrankten Kindern einmal

ein VUR Grad 1, zwölfmal ein VUR Grad 2, achtzehnmal ein VUR Grad 3 und zehnmal ein VUR Grad 4. Ein Kind hatte einen fünftgradigen VUR. Bei den unilateral erkrankten Kindern sahen wir sechsmal einen VUR Grad 2, sechzehnmal einen VUR Grad 3, achtmal einen VUR Grad 4 und zweimal einen VUR Grad 5. Der entsprechende prozentuale Anteil ist in Abbildung 24 dargestellt.



**Abbildung 24: Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung, Aufteilung in bi- und unilateral, prozentual**

Fasst man aufgrund der kleinen Fallzahl die Kinder mit VUR Grad 1-3 zusammen (niedriggradiger VUR), sind 31 Einheiten bilateral betroffen und 22 Einheiten unilateral (Abb.25). Die Schweregrade 4 und 5 (hochgradiger VUR) zusammengefasst, zählten wir elf bilateral erkrankte URE und zehn unilateral erkrankte URE. Somit konnten wir bei unseren Patienten bezüglich des bi- oder unilateralen Auftretens eines VUR vor der Behandlung keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf Häufigkeit und Schweregrad des VUR sehen (p-Wert von 0,633).



**Abbildung 25: Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung, zusammengefasst in niedrig- und hochgradigen VUR mit Seitverteilung**

### 3.1.6. Schweregrad des vesikoureterorenalen Refluxes im Behandlungsverlauf

#### 3.1.6.1. Schweregrad des vesikoureterorenalen Refluxes nach der ersten Antirefluxplastik

Die Patienten mit refluxiven Einzelsystemen waren im Median bei der ersten Unterspritzung zehn Monate alt. Davon wurden 21 Kinder beidseits und 32 Kinder einseitig unterspritzt.

Die Kontroll-MCU nach der ersten ARP wurde im Median nach zwei Monaten durchgeführt. Zwei Kinder erhielten keine Kontroll-MCU. Bei einem dieser Kinder wurde im Verlauf auf der betroffenen Seite eine Ureterreimplantation durchgeführt. Ein Kind (mit initial beidseitigem VUR) wurde zur Kontrolle nicht mehr bei uns vorgestellt.

Von den initial 74 refluxiven Einzelsystemen wurden demnach 71 Einheiten in der Kontroll-MCU erfasst.

Nach der ersten Unterspritzung waren davon 40 Systeme (56,3%) refluxfrei.

30 Systeme hatten nach der ersten ARP weiterhin einen VUR, wie in Abbildung 26 aufgeführt. Die entsprechenden prozentualen Anteile sind in Abbildung 27 wiedergegeben.

Einen VUR Grad 1 sahen wir insgesamt noch bei drei Nieren (4,2%), einen VUR Grad 2 bei fünf Nieren (7%), einen VUR Grad 3 bei 15 Nieren (21,1%) und einen VUR Grad 4 bei acht Nieren (11,3%). Einen VUR Grad 5 konnten wir nach der ersten ARP nicht mehr feststellen.

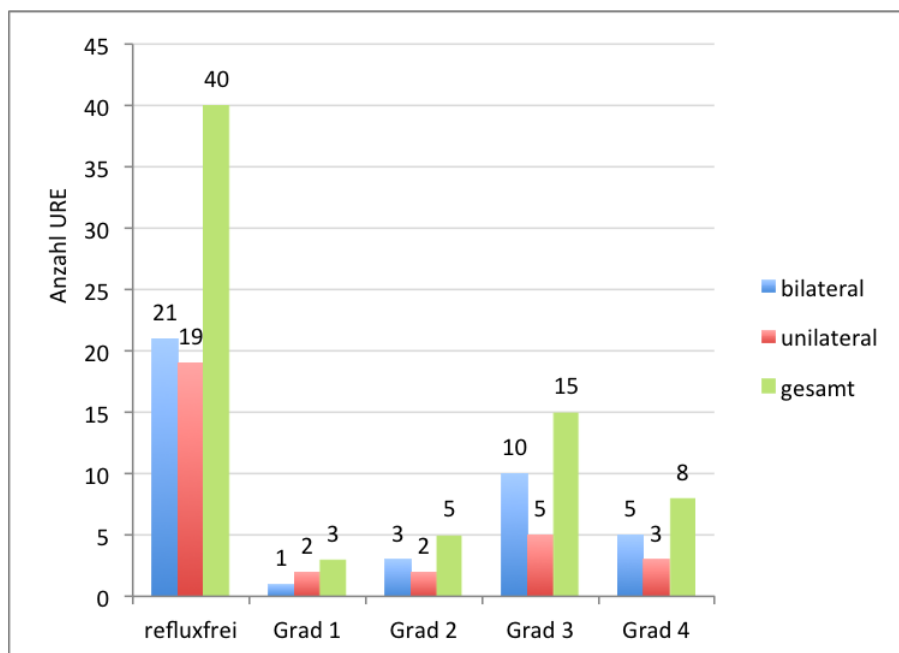
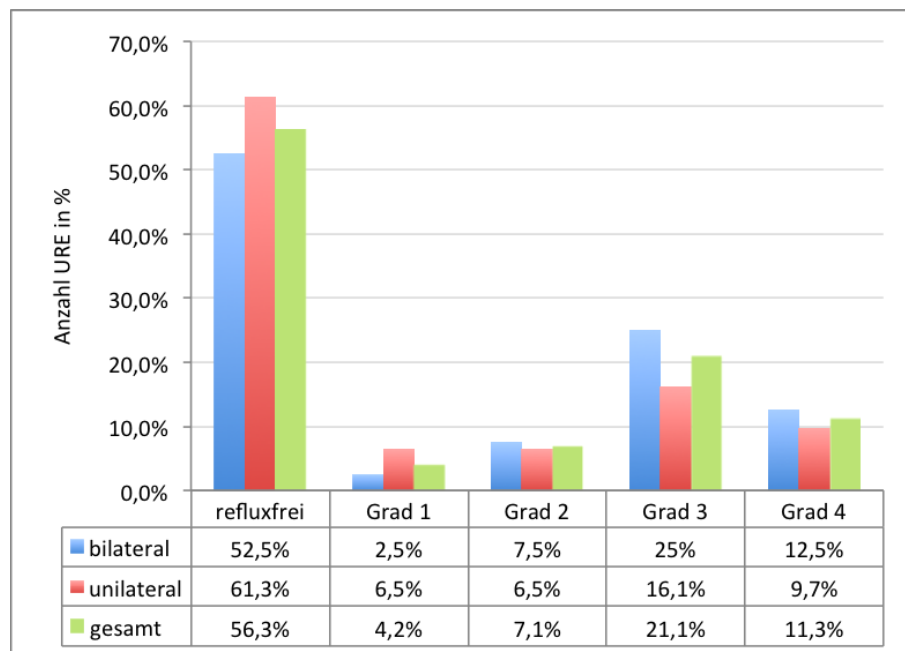


Abbildung 26: Schweregrad des VUR nach der ersten Unterspritzung

Nochmals aufgeteilt im Hinblick auf die Seitverteilung zeigte sich bei den nur einseitig betroffenen Systemen je zweimal ein persistierender VUR Grad 1 und 2, fünfmal ein persistierender VUR Grad 3 und dreimal ein persistierender VUR Grad 4. Hier waren 19 Kinder, entsprechend 61,3%, nach der ersten Behandlung refluxfrei (Abb.26 und Abb.27).

Bei den beidseitig erkrankten Kindern sahen wir einmal einen persistierenden VUR Grad 1, dreimal einen persistierenden VUR Grad 2, zehnmal einen persistierenden VUR Grad 3 und

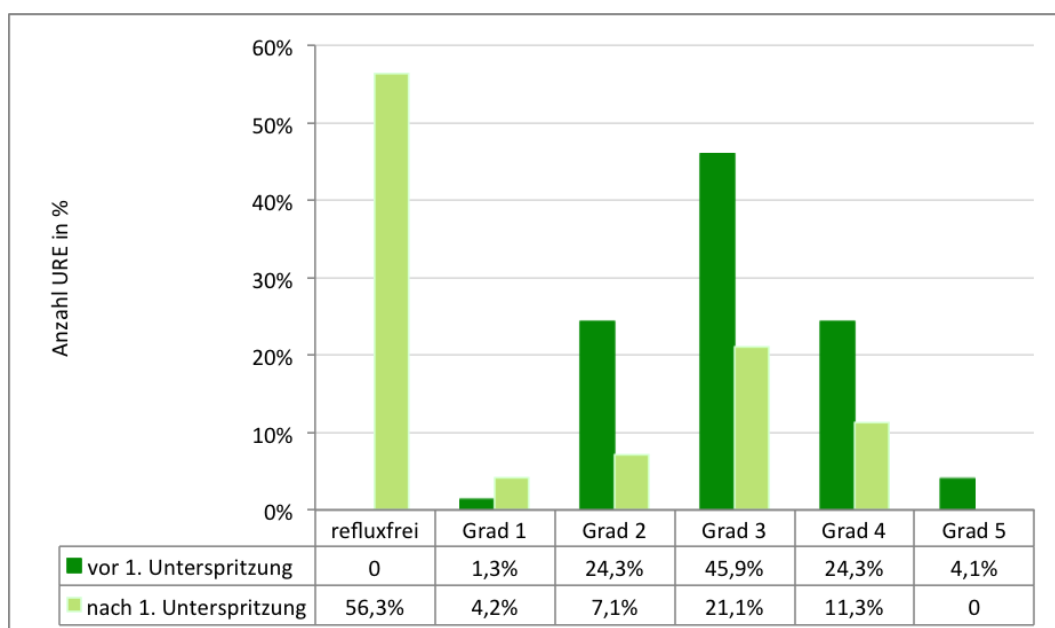
fünfmal einen persistierenden VUR Grad 4. 21 URE der beidseits erkrankten Kinder, entsprechend 52,5%, waren nach der ersten Unterspritzung refluxfrei (Abb.26 und Abb.27).



**Abbildung 27: Schweregrad des VUR nach der ersten Unterspritzung, prozentual**

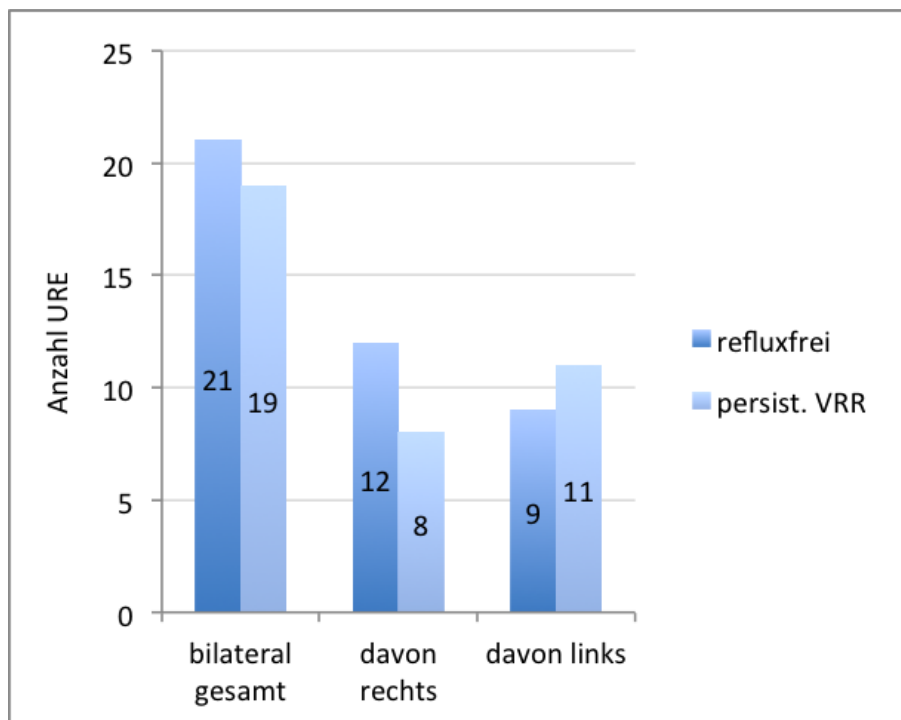
In der Heilungsrate (Refluxfreiheit) nach der 1. Unterspritzung zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen bi- und unilateral erkrankten Kindern (p-Wert von 0,455).

Abbildung 28 zeigt nochmals zusammenfassend die Verteilung der Schweregrade des VUR aller Systeme vor und nach der ersten Unterspritzung.



**Abbildung 28: Schweregrad des VUR vor und nach der ersten Unterspritzung**

Es sollte nun nochmals überprüft werden, ob sich ein Unterschied in den Heilungsraten der bi- und unilateral behandelten Ureteren zeigte. Dazu verglichen wir jeweils die einzelnen Seiten der bilateral erkrankten Kinder mit den unilateral erkrankten Kindern. Die Seitverteilung der bilateral erkrankten Kinder ist in Abbildung 29 dargestellt.



**Abbildung 29: Refluxfreiheit/persistierender VUR der bilateral erkrankten Kinder nach der ersten Unterspritzung mit Seitverteilung**

Verglichen wir nur die rechten Seiten der bilateral erkrankten Kinder mit den Nieren der unilateral erkrankten Kindern, ergab sich mit einem p-Wert von 0,927 kein signifikanter Unterschied in der Heilungsrate der Systeme nach einer ARP.

Ebenso gab es im einzelnen Vergleich der linken Nieren der bilateral erkrankten Kinder mit den Nieren der unilateral erkrankten Kinder mit einem p-Wert von 0,254 keinen signifikanten Unterschied in den jeweiligen Heilungsraten.

Da sich kein Unterschied in den Heilungsraten der einzelnen Seiten der bi- und unilateral erkrankten Kinder zeigte, wurden sie in der zusammenfassenden Auswertung gemeinsam betrachtet (Abb.28).

Dann wurden die Heilungsraten der niedrig- und hochgradigen Systeme nach der ersten Unterspritzung miteinander verglichen. Es zeigte sich eine Refluxfreiheit und somit Heilung bei 35 Systemen von initial 51 niedriggradigen VUR Grad 1-3. Bei den zu Beginn der Auswertung hochgradig betroffenen Systemen (Grad 4-5) sahen wir eine Heilung/Refluxfreiheit bei fünf von 20 Systemen (entsprechende gerundete Heilungsraten in Prozent s.Abb.30).

Somit zeigte sich ein signifikanter Unterschied (mit einem p-Wert von 0,0009) zwischen den Heilungsraten der niedrig- und hochgradig betroffenen VUR nach einer Unterspritzung.

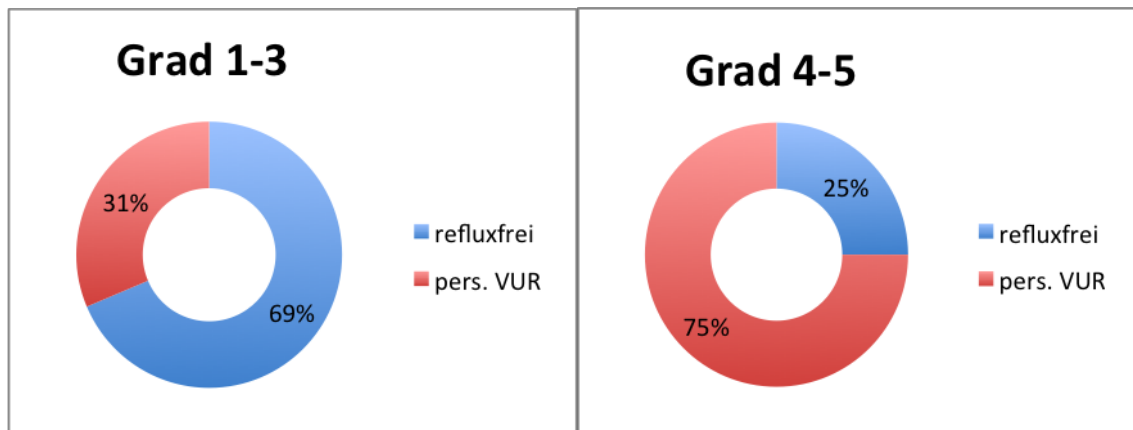


Abbildung 30: Heilungsrate nach einer Unterspritzung, ausgehend vom Schweregrad des VUR (niedrig-/hochgradig) zu Beginn der Behandlung

### 3.1.6.2. Schweregrad des vesikoureterorenalen Refluxes nach der zweiten endoskopischen Antirefluxplastik

Im Verlauf wurden 18 Kinder (13 Kinder einseitig und fünf Kinder beidseits) ein zweites Mal unterspritzt, entsprechend 23 URE.

Wie weiter oben in Abbildung 26 dargestellt, sahen wir in der Kontroll-MCU nach der ersten Unterspritzung noch 31 refluxive Einheiten.

Von diesen wurden zwei URE bei persistierendem VUR (Grad 2 und Grad 4) reimplantiert und zwei URE mit persistierendem VUR (je Grad 1) nur noch klinisch kontrolliert ohne weitere invasive Diagnostik oder Therapie. Außerdem mussten drei URE aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden, da sich hier ein neu aufgetretener VUR auf der Gegenseite zeigte. Ein Kind wurde nicht mehr bei uns vorgestellt.

Bei der zweiten Unterspritzung waren die behandelten Kinder im Median 14 Monate.

Die Schweregrade des VUR vor der zweiten Antirefluxplastik zeigten sich wie in den Abbildungen 31 und 32 dargestellt.

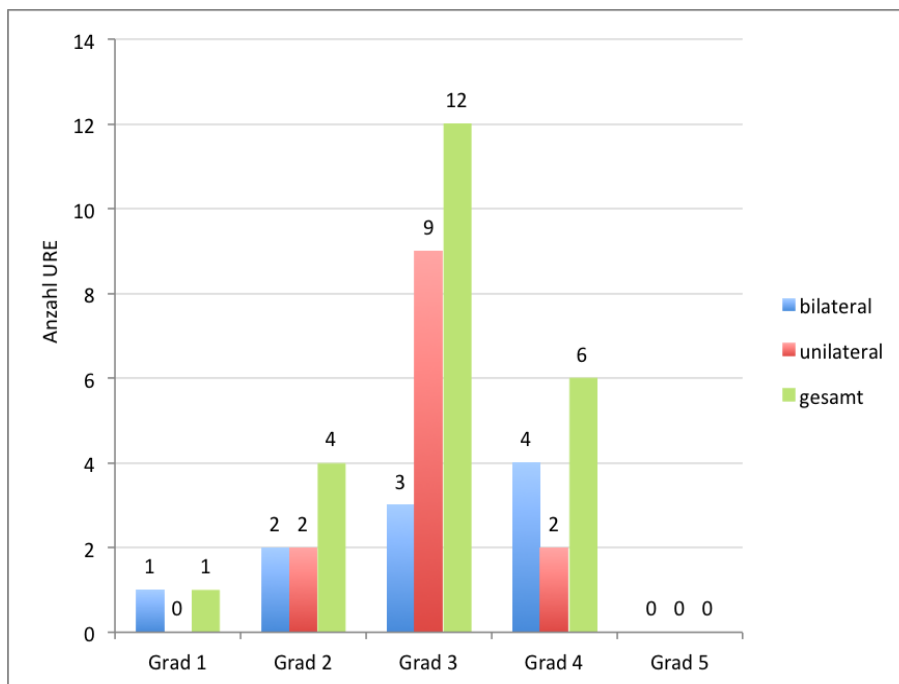


Abbildung 31: Schweregrad des VUR vor der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung

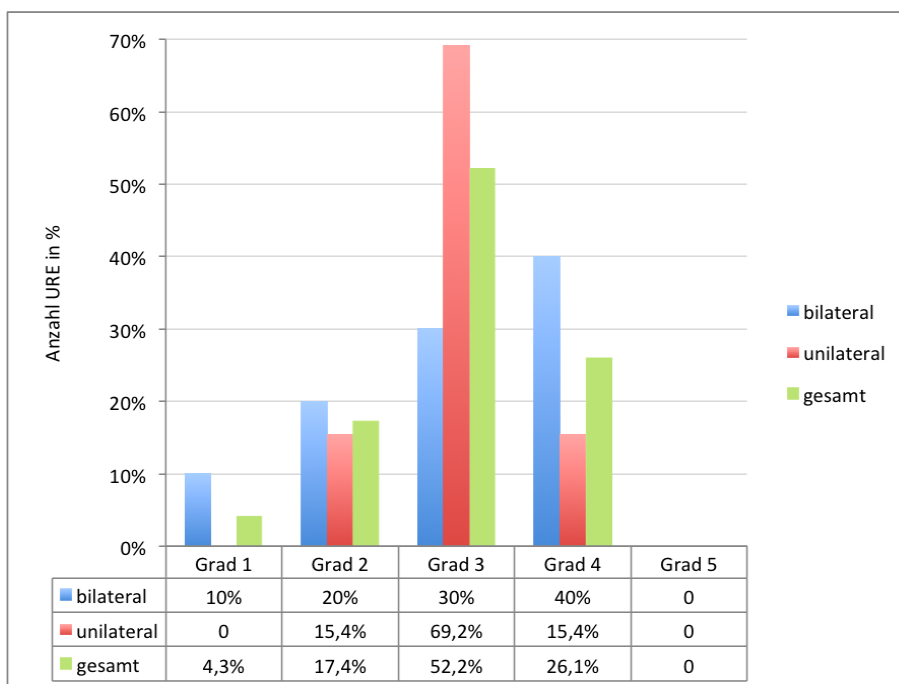


Abbildung 32: Schweregrad des VUR vor der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung, prozentual

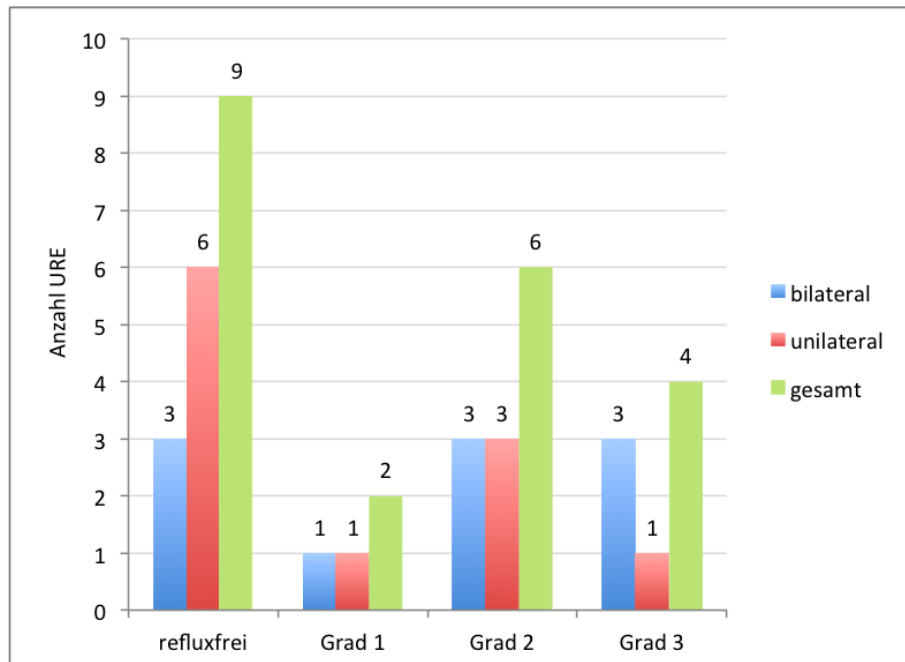
Nach der zweiten Antirefluxplastik wurden die Kontroll-MCU im Median nach zwei Monaten durchgeführt. Zwei Kinder fehlten bei dieser Kontrolle (ein Kind wurde nicht wieder vorgestellt, bei dem anderen Kind entfiel die MCU auf Wunsch der Eltern und sollte erst bei klinischen Auffälligkeiten wiederholt werden).

Wie auf Abbildung 33 zu sehen, waren nach der zweiten ARP weitere neun Systeme refluxfrei (davon drei bei bi- und sechs bei unilateralem VUR). Zwei Ureteren hatten noch



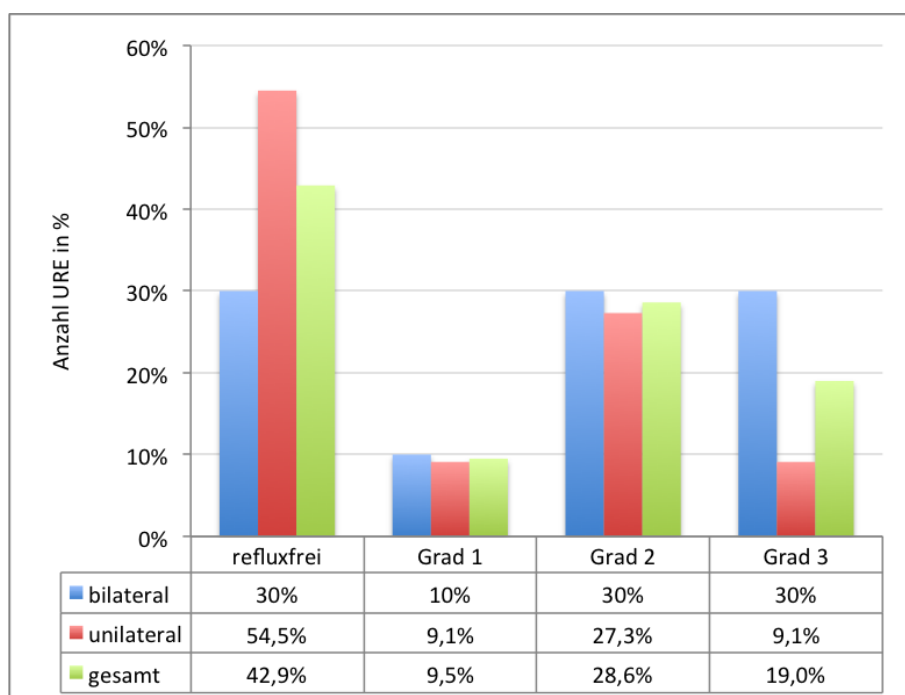
einen VUR Grad 1 (je einmal pro Untergruppe), sechs URE noch einen VUR Grad 2 (je dreimal pro Untergruppe) und viermal sahen wir noch einen VUR Grad 3 (davon drei bei bilateralem VUR, einer unilateral).

Einen hochgradigen VUR (Grad 4-5) konnten wir nach der zweiten Unterspritzung nicht mehr feststellen.



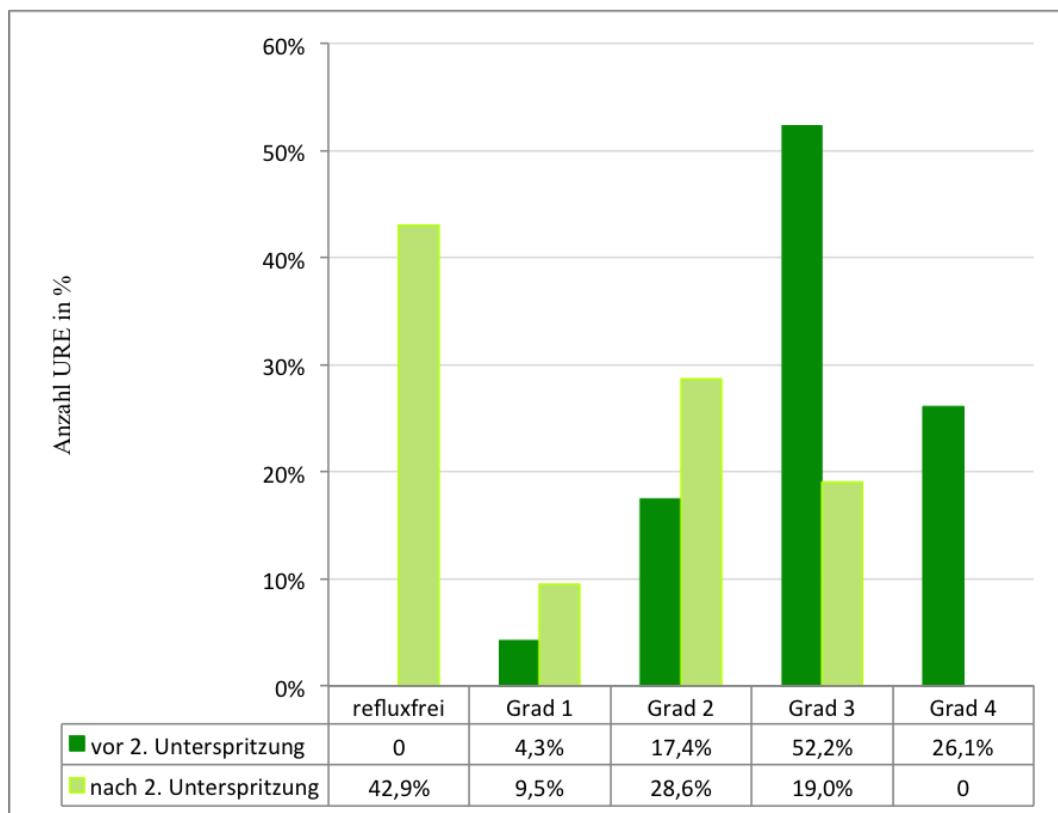
**Abbildung 33: Schweregrad des VUR nach der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung**

Der entsprechende prozentuale Anteil der Schweregrade des VUR nach der zweiten Unterspritzung wird in Abbildung 34 dargestellt.



**Abbildung 34: Schweregrad des VUR nach der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung, prozentual**

Abbildung 35 ist die zusammenfassende Darstellung der Verteilung des VUR vor und nach der zweiten Unterspritzung. Hierbei zeigte sich eine Heilungsrate (Refluxfreiheit) von 42,9% für alle Patienten.



**Abbildung 35: Schweregrad des VUR vor und nach der zweiten Unterspritzung**

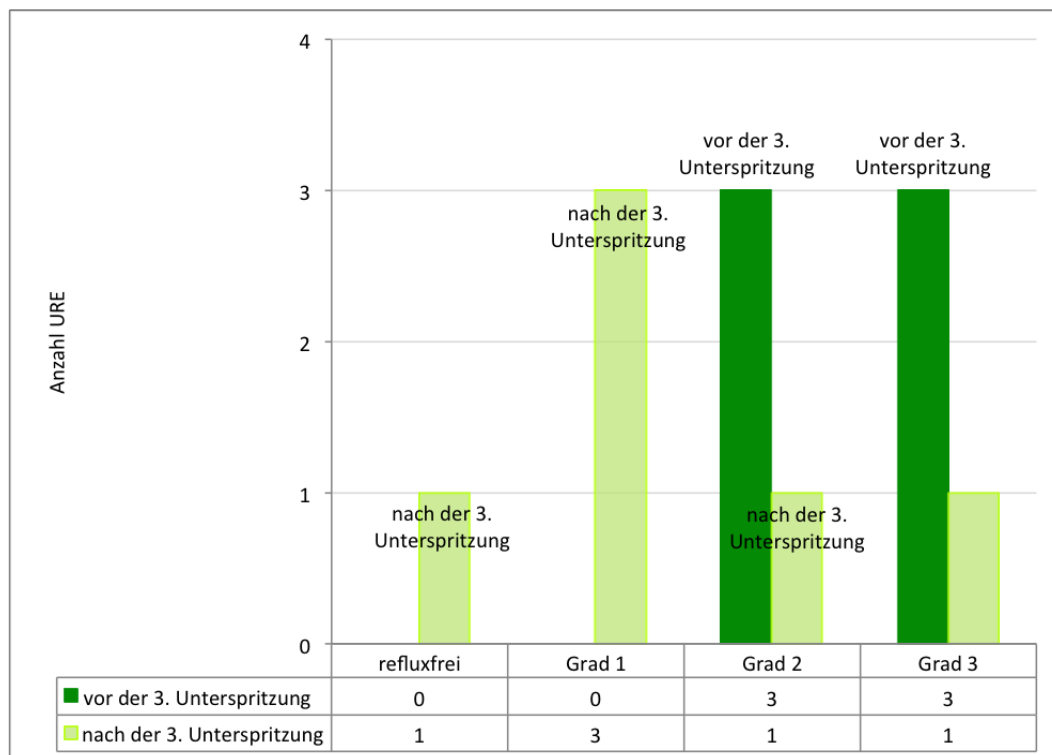
### **3.1.6.3. Schweregrad des vesikoureterorenalen Refluxes nach der dritten endoskopischen Antirefluxplastik**

Im Verlauf wurde bei persistierendem VUR bei fünf Kindern eine dritte Unterspritzung durchgeführt. Eins der Kinder wies einen bilateralen vesikoureterorenalen Reflux auf, sodass es sich um insgesamt sechs URE handelte.

Bei diesem Eingriff waren die Kinder im Median 21 Monate alt. Eine Kontroll-MCU fand im Median nach drei Monaten statt.

In der MCU vor der dritten endoskopischen Antirefluxplastik sahen wir dreimal einen VUR Grad 2 und dreimal einen VUR Grad 3.

Durch die dritte endoskopische ARP wurde nur noch eine weitere URE refluxfrei (entsprechend 17%), drei URE (50%) wiesen noch einen erstgradigen VUR und je eine URE (also je 17%) einen zweit- und einen drittgradigen VUR auf (Abb.36).



**Abbildung 36: Schweregrad des VUR vor und nach der dritten Unterspritzung**

Das Kind, das vor der dritten Unterspritzung einen bilateralen Reflux aufwies (Grad 2 und Grad 3), hatte danach noch einen VUR Grad 1 und 2.

### **3.1.7. Behandlungsverlauf ausgehend vom Schweregrad des vesikoureterorenalen Refluxes zu Beginn der Behandlung**

Im Weiteren wurden alle bi- und unilateralen Einzelsysteme zusammengefasst und abhängig vom initialen Refluxgrad betrachtet.

#### **3.1.7.1. VUR Grad 1 zu Beginn der Behandlung**

Das einzige Kind mit einem erstgradigen VUR war nach einer endoskopischen Antirefluxplastik geheilt.

#### **3.1.7.2. VUR Grad 2 zu Beginn der Behandlung**

Von den 18 renalen Systemen mit initial zweitgradigem VUR waren 15 nach einer endoskopischen Antirefluxplastik refluxfrei (Tab.4). Zwei URE (nach der ersten Unterspritzung noch VUR Grad 2 und Grad 3) wurden ein zweites Mal unterspritzt und waren danach refluxfrei. Somit lag für die zwei Kinder mit zweitgradigem VUR und für die zweite Unterspritzung die Heilung bei 100%, für die Gesamtheit der URE mit einem VUR Grad 2 lag die Heilung bei 94,4% (17 von 18 URE).

Ein Kind aus dieser Gruppe entfiel der Nachsorgeuntersuchung (keine Kontroll-MCU).

**Tabelle 4: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 2**

Grad des VUR	nach x ARP (in %)		UCN	pers. VUR*
	1 (n=18)	2 (n=2)		
<b>0</b>	15 (83,3)	2 (100)	keine	kein
<b>I</b>	0			
<b>II</b>	1 (5,5)			
<b>III</b>	1 (5,5)			
<b>IV</b>	0			
<b>V</b>	0			
<b>Kein Kontroll-MCU</b>	1 (5,5)			

\*keine weitere Therapie erfolgt

### 3.1.7.3. VUR Grad 3 zu Beginn der Behandlung

Von den 34 renalen Systemen mit einem drittgradigen VUR zu Beginn der Behandlung waren nach einer endoskopischen Antirefluxplastik 19 refluxfrei (Tab.5). Zwei Einzelsysteme hatten noch einen VUR Grad 1, drei Systeme einen VUR Grad 2 und neun Systeme einen VUR Grad 3.

Nach der zweiten Unterspritzung, welche bei zehn URE durchgeführt wurde, waren weitere vier Systeme refluxfrei und sechs hatten noch einen VUR.

Bei vier URE wurde eine dritte endoskopische Antirefluxplastik durchgeführt. Dadurch erlangte ein weiteres System Refluxfreiheit, je einmal stellten wir danach noch einen VUR Grad 1, 2 und 3 fest.

Somit lag hier, für die Kinder mit einem VUR Grad 3, die Heilung durch die ARP bei insgesamt 70,6% (24 von 34 URE) am Ende der Beobachtung.

Im Verlauf wurden vier Ureteren reimplantiert, davon zwei nach zwei Unterspritzungen (je noch VUR Grad 2) und ebenfalls zwei nach drei Unterspritzungen (je persistierender VUR Grad 3).

Am Ende der Beobachtung gab es in dieser Gruppe fünf Einheiten mit persistierendem VUR.

**Tabelle 5: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 3**

Grad des VUR	nach x ARP (in %)			UCN nach 2. ARP (VUR davor) (n=34)	UCN nach 3. ARP (VUR davor) (n=34)	pers. VUR* (n=34)
	1 (n=34)	2 (n=10)	3 (n=4)			
<b>0</b>	19 (55,9)	4 (40)	1 (25)			
<b>I</b>	2 (5,8)	0	1 (25)			3 (8,8)
<b>II</b>	3 (8,9)	5 (40)	1 (25)	2 (5,8)		2 (5,8)
<b>III</b>	9 (26,4)	1 (10)	1 (25)		2 (5,8)	
<b>IV</b>	0	0	0			
<b>V</b>	0	0	0			
<b>Keine Kontroll-MCU</b>	1 (2,9)	0	0			

\*keine weitere Therapie erfolgt

### 3.1.7.4. VUR Grad 4 zu Beginn der Behandlung

Von den 18 renalen Einzelsystemen mit einem VUR Grad 4 zu Beginn der Behandlung waren nach einer Unterspritzung fünf Systeme refluxfrei (Tab.6).

Je ein Einzelsystem zeigte noch einen VUR Grad 1 und Grad 2, fünf Systeme einen VUR Grad 3 und sechs Systeme einen persistierenden VUR Grad 4.

Nach einer zweiten Unterspritzung, welche bei zehn URE durchgeführt wurde, waren weitere zwei Systeme refluxfrei. Zweimal sahen wir danach noch einen erstgradigen, einmal einen zweitgradigen und dreimal einen drittgradigen VUR. Zweimal wurde keine Kontroll-MCU durchgeführt.

Bei den zehn Kindern, die zweimal unterspritzt wurden, war die Heilungsrate der zweiten Unterspritzung demnach 20% (wie in Tabelle 6 aufgezeigt, zwei von 10 URE). Dies ergibt eine etwas niedrigere Erfolgsquote für die zweite Unterspritzung.

Bei zwei Einheiten wurde eine dritte Unterspritzung durchgeführt. Dadurch wurde kein weiteres System refluxfrei, es zeigte sich noch zweimal ein erstgradiger VUR.

Insgesamt lag hier, für die Kinder mit einem VUR Grad 4, die Heilung durch die ARP bei 38,9% (sieben von 18 URE) am Ende der Beobachtung.

Bei den Kindern mit einem VUR Grad 4 wurden insgesamt sechs Ureteren reimplantiert, zwei Ureteren nach einer Unterspritzung (persistierender VUR Grad 3 und 4) und vier Ureteren nach zwei Unterspritzungen (einmal weiterhin VUR Grad 1 und dreimal VUR Grad 3).

Am Ende der Beobachtung gab es in dieser Gruppe drei Einheiten mit persistierendem VUR.

**Tabelle 6: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 4**

Grad des VUR	nach x ARP (in %)			UCN nach 1. ARP (VUR davor) (n=18)	UCN nach 2. ARP (VUR davor) (n=18)	pers. VUR* (n=18)
	1 (n=18)	2 (n=10)	3 (n=2)			
<b>0</b>	5 (27,8)	2 (20)	0			
<b>I</b>	1 (5,5)	2 (20)	2 (100)		1 (5,5)	2 (11,1)
<b>II</b>	1 (5,5)	1 (10)	0			1 (5,5)
<b>III</b>	5 (27,8)	3 (30)	0	1 (5,5)	3 (16,7)	
<b>IV</b>	6 (33,3)	0	0	1 (5,5)		
<b>V</b>	0	0	0			
<b>Keine Kontroll-MCU</b>	0	2 (20)	0			

\*keine weitere Therapie erfolgt

### 3.1.7.5. VUR Grad 5 zu Beginn der Behandlung

Von den drei Einzelsystemen mit einem VUR Grad 5 zu Beginn der Behandlung war keines nachgewiesenermaßen nach einer Unterspritzung refluxfrei (Tab.7). Ein Kind bekam keine Kontroll-MCU und wurde direkt nach der ersten Unterspritzung mit einer Ureterreimplantation versorgt. Die beiden anderen Kinder hatten je einen persistierenden VUR Grad 4. Dieser wurde im Verlauf bei einem der Kinder ebenfalls mit einer

Ureterreimplantation behandelt. Das zweite Kind mit persistierendem VUR Grad 4 wurde ein zweites Mal unterspritzt und war anschließend refluxfrei. Somit lag die Heilungsrate für die ARP in dieser Gruppe bei insgesamt 33,3% (eine von drei URE).

**Tabelle 7: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 5**

Grad des VUR	nach x ARP (in %)			UCN (VUR davor) (n=3)
	1 (n=3)	2 (n=1)		
<b>0</b>	0	1 (100)		
<b>I</b>	0	0		
<b>II</b>	0	0		
<b>III</b>	0	0		
<b>IV</b>	2 (66,6)	0		1 (33,3)
<b>V</b>	0	0		
<b>Keine Kontroll-MCU</b>	1 (33,3)	0		1 (33,3)

### **3.1.7.6. Zusammenfassende Darstellung der Gesamt-Heilungsrate**

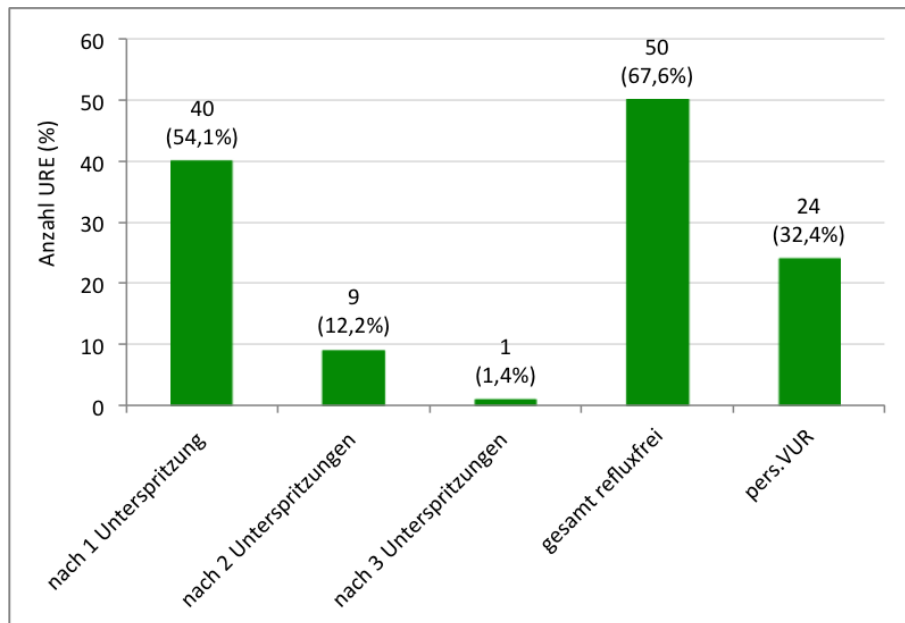
Unabhängig vom Grad des VUR zu Beginn der Behandlung wurden von den initial 74 behandelten URE insgesamt 50 durch die endoskopische Antirefluxplastik geheilt, welches wir als komplette (durch eine MCU dokumentierte) Refluxfreiheit definierten.

Davon waren 40 URE nach einer Unterspritzung, neun weitere URE nach der zweiten Unterspritzung und eine weitere URE nach der dritten Unterspritzung nicht mehr refluxiv. Entsprechende prozentuale Anteile sind in Abbildung 37 dargestellt.

Letztendlich wurde bei insgesamt 24 URE keine Refluxfreiheit durch die ARP erreicht.

Zwölfmal wurde bei diesen eine Ureterreimplantation durchgeführt.

Radiologisch dokumentierte persistierende VUR sahen wir am Ende bei noch acht URE, die übrigen URE entfielen der MCU-Kontrolle nach der ARP.



**Abbildung 37: Zusammenfassende Darstellung der Gesamtheilungsrate nach einer, zwei, drei Unterspritzungen, unabhängig vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung**

Unter Berücksichtigung des Schweregrades des VUR zu Beginn der Behandlung (und ohne Differenzierung in bi- oder unilateralen VUR) sahen die jeweiligen Heilungsraten wie in Tabelle 8 und in Abbildung 38 dargestellt aus.

Der VUR Grad 1 konnte zu 100% mit einer Unterspritzung geheilt werden.

Die Heilungsrate des VUR Grad 2 lag bei 83,3% nach einer und insgesamt 94,4% nach zwei Unterspritzungen.

Bei den Betroffenen mit einem VUR Grad 3 lag die Heilungsrate nach einer Unterspritzung bei 55,9%, nach zwei Unterspritzungen bei insgesamt 67,6% und nach drei Unterspritzungen bei insgesamt 70,6%.

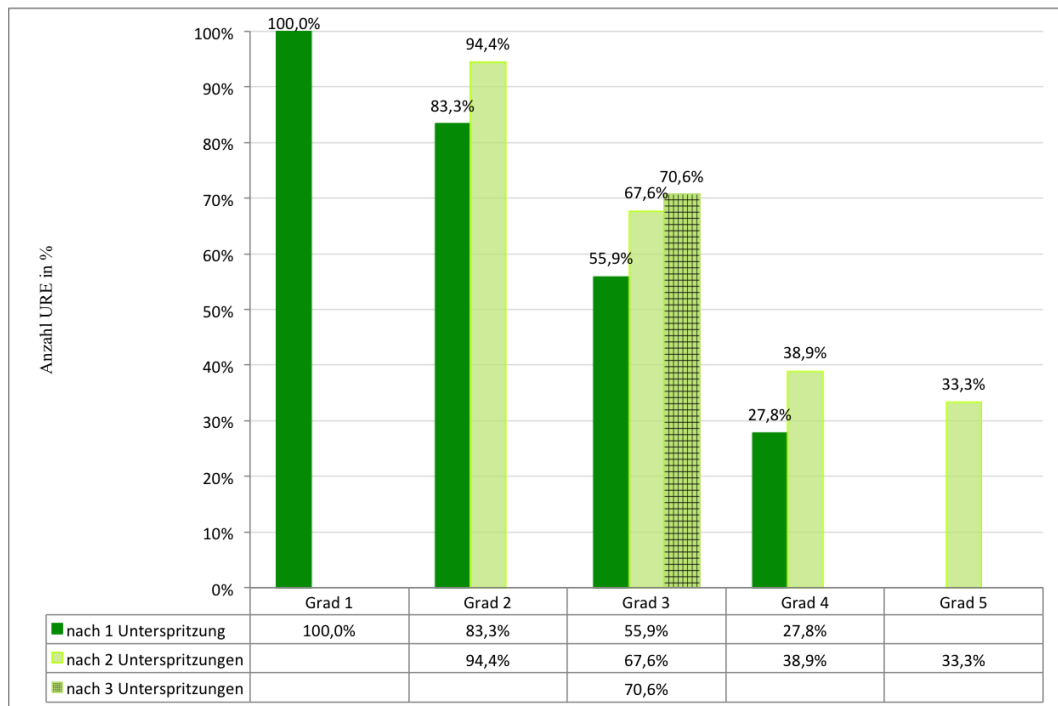
Von den Patienten mit einem VUR Grad 4 waren 27,8% nach einer Unterspritzung geheilt und insgesamt 38,8% nach zwei Unterspritzungen.

Bei einem VUR Grad 5 wurde nach einer Unterspritzung keine Refluxfreiheit erreicht. Nach zwei Unterspritzungen war ein Ureter, entsprechend 33,3%, refluxfrei.

**Tabelle 8: Zusammenfassende Darstellung der Heilungsraten nach einer, zwei, drei Unterspritzungen, ausgehend vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung**

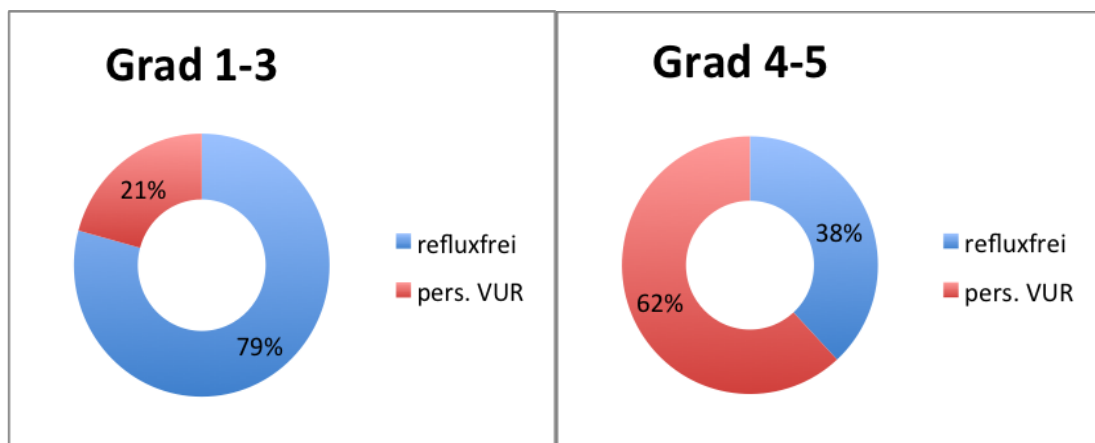
Grad des VUR	nach x ARP (in %)			UCN gesamt
	1	2	3	
<b>I</b> (n=1)	1 (100)			
<b>II</b> (n=18)	15 (83,3)	2 (11,1)		
<b>III</b> (n=34)	19 (55,9)	4 (11,8)	1 (2,9)	4 (11,7)
<b>IV</b> (n=18)	5 (27,8)	2 (11,1)		6 (33,3)
<b>V</b> (n=3)	0	1 (33,3)		2 (66,7)

\*keine weitere Therapie erfolgt



**Abbildung 38: Zusammenfassende Darstellung der Gesamtheilungsrate nach einer, zwei, drei Unterspritzungen, ausgehend vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung**

Die Gesamtheilungsrate der (zu Beginn der Behandlung) niedrig- und hochgradigen VUR wurde abschließend nochmals miteinander verglichen (Abb.39). Dabei zeigte sich mit einem p-Wert < 0,0007 ein signifikanter Unterschied in der Heilung der niedrig- und hochgradig betroffenen Systeme.



**Abbildung 39: Gesamtheilungsrate am Ende der Behandlung, ausgehend vom Schweregrad des VUR (niedrig-/hochgradig) zu Beginn der Behandlung**



### **3.1.8. Klinischer Verlauf der Patienten mit renalen Einzelsystemen**

#### **3.1.8.1. Infektionsprophylaxe**

Nach der Erstdiagnose behandelten wir alle Kinder mit einer Infektionsprophylaxe (Cephalosporin, Amoxicillin oder Amoxicillin/Clavulansäure, Trimethoprim), vier der Kinder bekamen diese jedoch aufgrund mangelhafter Compliance nicht verabreicht.

Wir führten die Infektionsprophylaxe entsprechend unserem Behandlungsprotokoll bei allen Kindern bis zum Jahre 2009 nach der Unterspritzung weiter bis zum Kontroll-MCU nach drei Monaten. Nach 2009 gaben wir regulär keine Infektionsprophylaxe (sofern keine HWI und keine postoperative HTS vorlagen).

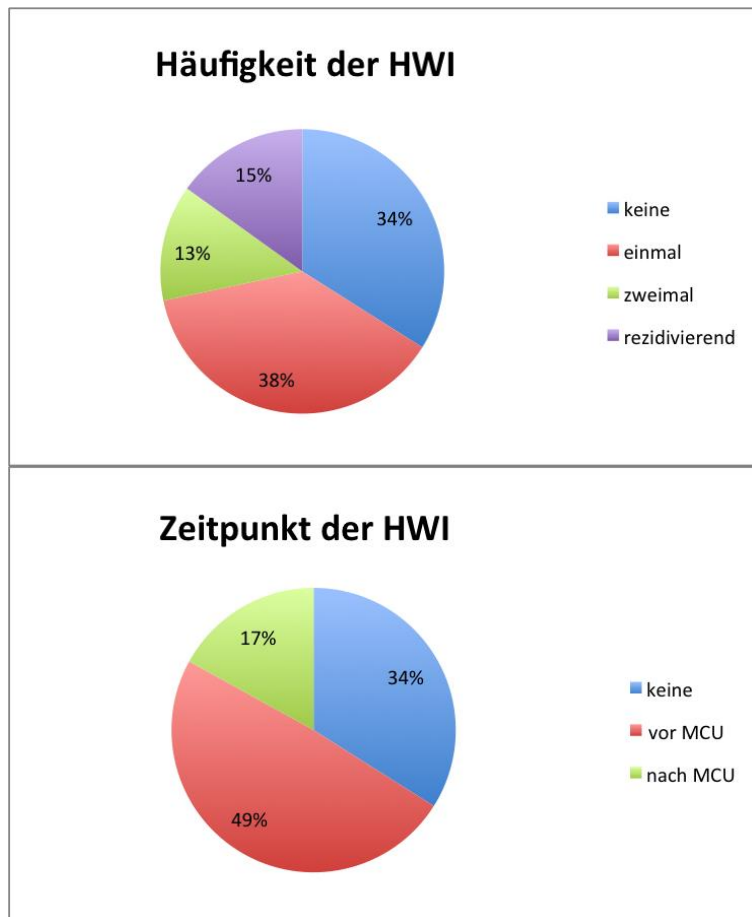
#### **3.1.8.2. Harnwegsinfektionen**

Wie bereits in 3.1.2. aufgeführt, war die Harnwegsinfektion der häufigste Grund für eine Erstvorstellung in unserer Ambulanz.

Im weiteren Verlauf stellten wir vor der ersten ARP bei insgesamt 35 Kindern (66% der Patienten) einen HWI fest, davon bei 26 Kindern (entsprechend 49%) vor der ersten MCU und bei neun Kindern (entsprechend 17%) nach der ersten MCU (Abb.40). Alle Kinder erhielten im Anschluss an die Diagnosestellung des VUR eine Infektionsprophylaxe, von den Kindern mit HWI nach der MCU bekamen drei Kinder diese nicht von den Eltern verabreicht, sodass echte Durchbruchsinfektionen im Grunde nur bei sechs Kindern auftraten.

Von allen Kindern hatten 38% einmal einen HWI, 13% zweimal und 15% rezidivierende HWI (s.Abb.40).

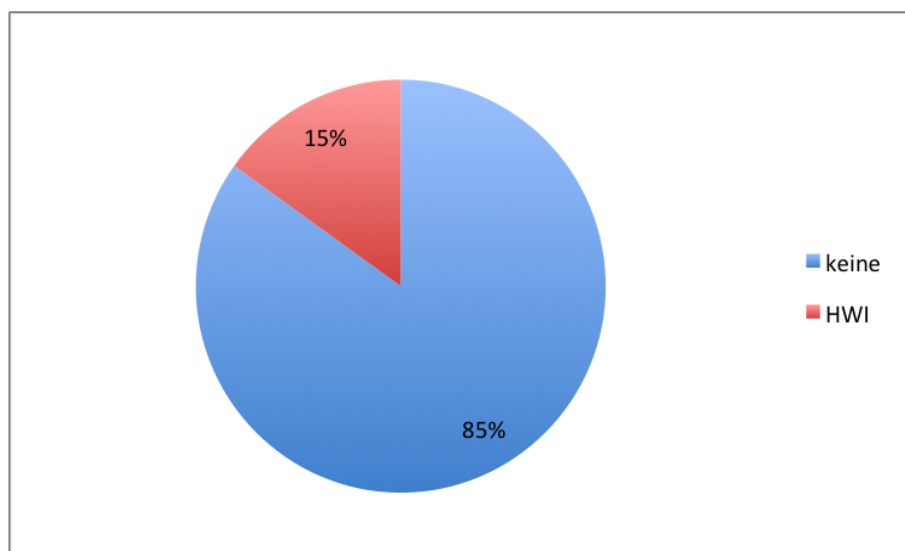
Ergänzend sollte erwähnt werden, dass nicht alle dieser HWI febril waren, teilweise erfolgte die Diagnosestellung anhand der klinischen Symptomatik (z.B. Dysurie) und einem auffälligen Urinstatus.



**Abbildung 40: HWI vor der ersten Unterspritzung, Häufigkeit und zeitliches Auftreten**

Nach der ersten ARP diagnostizierten wir noch bei acht Kindern (15%) weitere Harnwegsinfektionen (Abb.41).

Entgegen dem geplanten Behandlungsprotokoll erhielten auch nach 2009 die meisten Kinder nach der Unterspritzung eine Infektionsprophylaxe (insgesamt 44 von 53 Patienten).



**Abbildung 41: HWI im Verlauf, nach der ersten Unterspritzung**

Von den acht Kindern die weitere HWI erlitten lag viermal ein bi- und viermal ein unilateraler VUR vor. Die jeweiligen Schweregrade des VUR werden in Tabelle 9 wiedergegeben. Zwei dieser Kinder bekamen keine Infektionsprophylaxe.

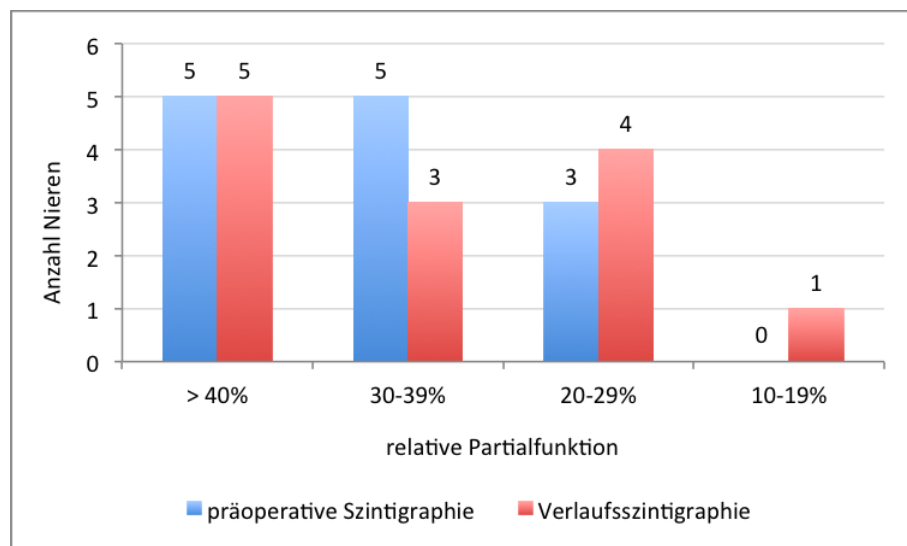
**Tabelle 9: Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung bei den Kindern mit weiteren HWI im Behandlungsverlauf**

	<b>bilateraler VUR, max. Grad des VUR (URE)</b>	<b>unilateraler VUR (URE), Grad des VUR</b>
<b>VUR Grad 2</b>	0	1
<b>VUR Grad 3</b>	3	2
<b>VUR Grad 4</b>	0	1
<b>VUR Grad 5</b>	1	0

### 3.1.8.3. Verlaufsszintigraphie

Initial führten wir, wie bereits aufgeführt, bei 50 der 53 Patienten eine Szintigraphie durch. Bei 13 Patienten wiederholten wir die Untersuchung im Verlauf (bei sieben Kindern als MAG3-Szintigraphie, bei sechs Kindern als DMSA-Szintigraphie).

Im Vergleich zur Voruntersuchung sahen wir bei drei Patienten eine Verschlechterung der relativen Partialfunktion (jeweils vorher dynamische Szintigraphie ohne Hinweis auf wesentliche Obstruktion, nun statische Szintigraphie). Zwei dieser Patienten (initial VUR Grad 3 beidseits und VUR Grad 4 beidseits) zeigten im Verlauf eine Partialfunktion von zunächst über 30% auf nun nur noch über 20% (Abb.42). Bei einem Kind war eine Verschlechterung der Partialfunktion von 21% auf 15% der (einseitig) betroffenen refluxiven Seite zu beobachten. Dieser Patient hatte zu Beginn der Therapie einen VUR Grad 5.



**Abbildung 42: Relative Partialfunktionen der Nieren bei der Verlaufsszintigraphie**

#### 3.1.8.4. Folgeeingriffe

Bei elf Kindern wurde eine Ureterocystoneostomie durchgeführt, davon bei einem Kind bilateral (Abb.43). Das entspricht zwölf URE, also 16,2% der behandelten Einheiten.

Vier dieser URE hatten initial einen VUR Grad 3 (davon wurden zwei nach der zweiten und zwei nach der dritten Unterspritzung reimplantiert).

Sechs dieser URE hatten initial einen VUR Grad 4 (davon wurden zwei nach der ersten und vier nach der zweiten Unterspritzung reimplantiert).

Zwei weitere URE, die reimplantiert werden mussten, hatten zu Beginn einen VUR Grad 5, beide wurden vorher einmal endoskopisch behandelt.

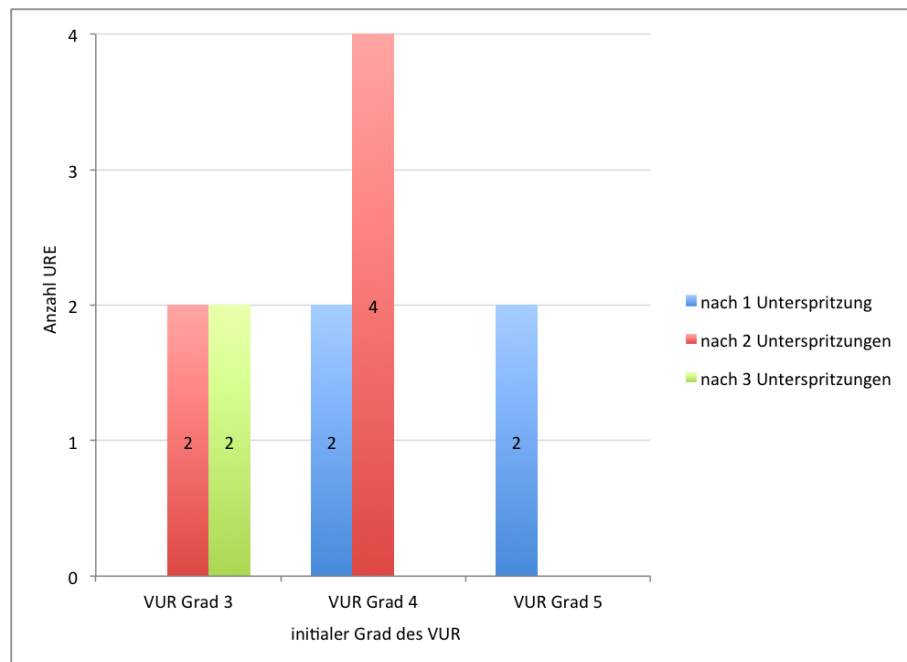
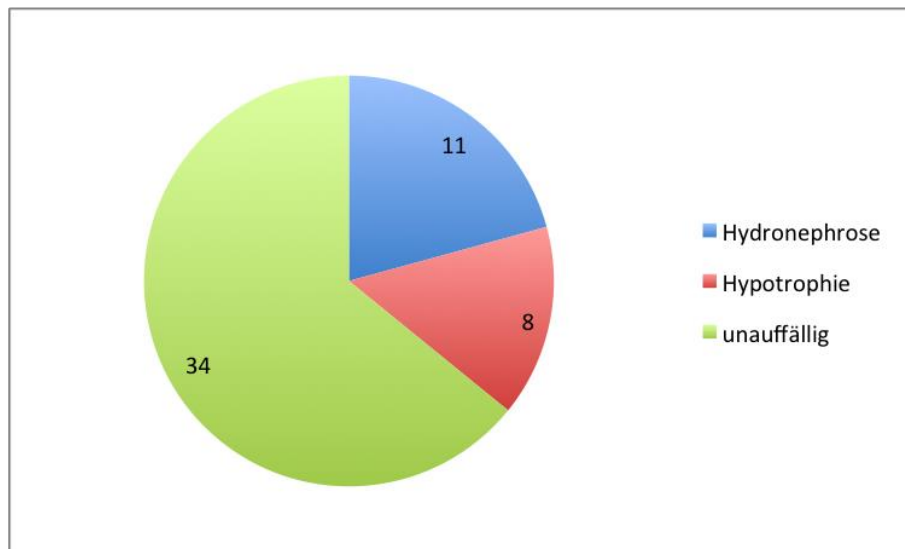


Abbildung 43: Ureterocystoneostomie im Verlauf

#### 3.1.8.5. Sonographisches und klinisches Follow-up

Bei der letzten Wiedervorstellung bei uns bis zum Ende der Datenerhebung zeigten sich bei 34 der 53 behandelten Patienten keine sonographischen Auffälligkeiten mehr. Elf Patienten hatten noch eine leichtgradige Hydronephrose, bei acht Patienten sahen wir eine Hypotrophie der ehemals erkrankten Niere (Abb.44).



**Abbildung 44: Aktueller sonographischer Befund**

Die Datenerhebung endete im August 2013. Zu diesem Zeitpunkt hatten wir einen Nachbeobachtungszeitraum von ein bis 73 Monaten (Median 21 Monate) nach der ersten Unterspritzung.

Bei der jeweils letzten Wiedervorstellung der Kinder sahen wir (bis zum Ende der Datenerhebung) keine HWI mehr.

Vier Kinder wurden nicht mehr zur klinischen Verlaufskontrolle bei uns vorgestellt.

Ein Kind befindet sich weiterhin in unserer Behandlung wegen primärer Enuresis.

Bei den Kindern mit persistierendem VUR und ohne weitergehende – weder operative noch konservative – Therapie wurden im weiteren Verlauf in Abwesenheit von febrilen HWI und ohne neue sonographische Auffälligkeiten keine MCU mehr durchgeführt.

### 3.2. Kurzdarstellung der Patienten mit Doppelnieren mit Ureter duplex

#### 3.2.1. Patientenmerkmale

Wir zählten im Beobachtungszeitraum zwölf Kinder mit insgesamt 14 Doppelsystemen mit Ureter duplex und refluxiver unterer Anlage. Davon waren vier Kinder männlich und acht Kinder weiblich, entsprechend 33,3% und 66,6%.

Sieben dieser Kinder hatten kontralateral eine gesunde Niere, drei Kinder hatten kontralateral einen VUR (bei renalem Einzelsystem), zweimal lag eine beidseitige Doppelnieren mit Ureter duplex und refluxiver unterer Anlage vor.

Auf eine Trennung hinsichtlich des uni- oder bilateralen Auftretens wurde in dieser Gruppe aufgrund der sehr geringen Fallzahl verzichtet.

#### 3.2.2. Grund der Erstvorstellung und sonographischer Befund

Die Gründe für eine Erstvorstellung in dieser Gruppe waren verteilt wie in Abbildung 45 wiedergegeben.

Bei der pränatalen Sonographie fielen zwei Kinder mit einer Hydronephrose auf, eins davon bilateral. Sie wurden uns postnatal zeitnah vorgestellt.

Wegen Harnwegsinfektionen fielen vier Kinder auf, diese wurden uns zur weiteren Diagnostik zugewiesen oder wurden primär durch uns behandelt.

Die übrigen sechs Kinder wurden an uns wegen sonographischer Zufallsbefunde im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen weitergeleitet.

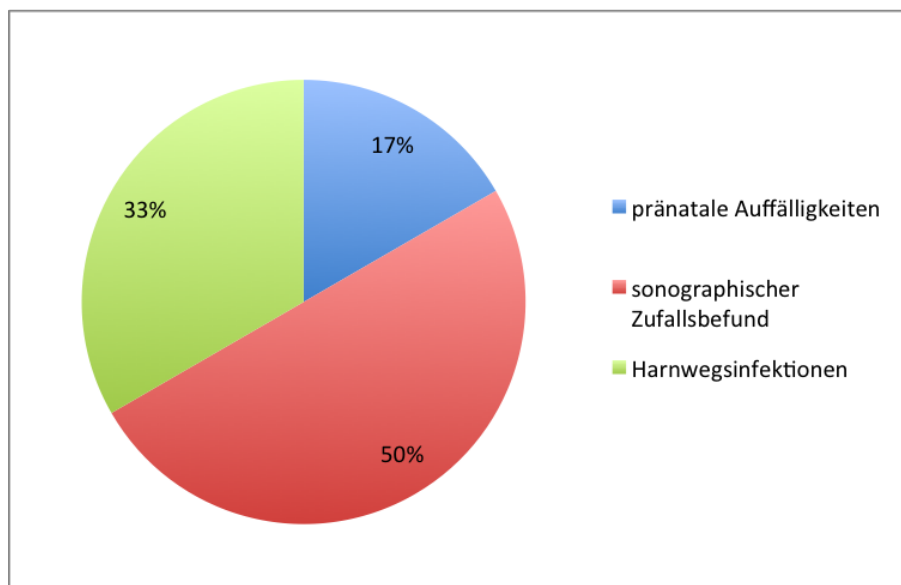
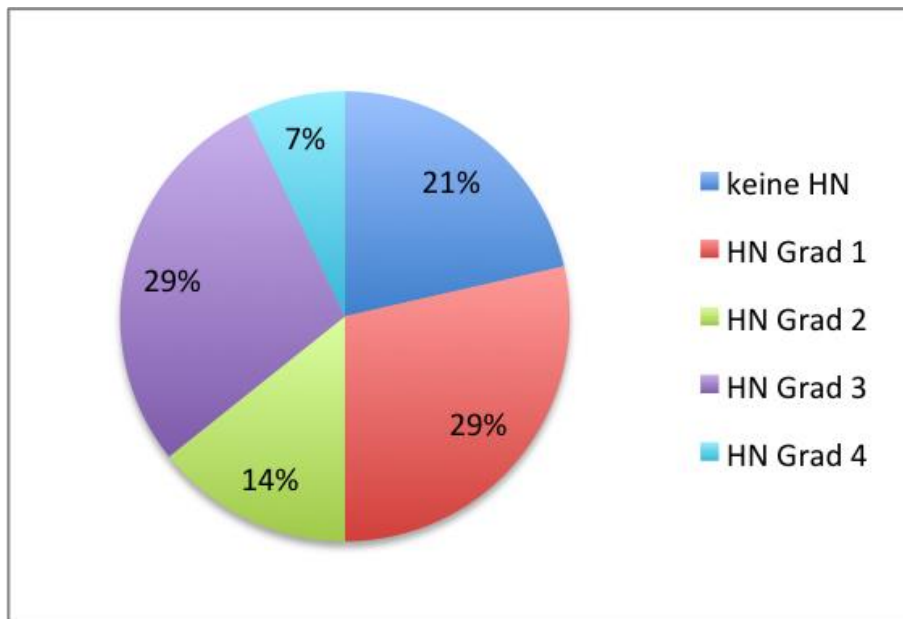


Abbildung 45: Grund der Erstvorstellung der Kinder mit Doppelnieren mit Ureter duplex

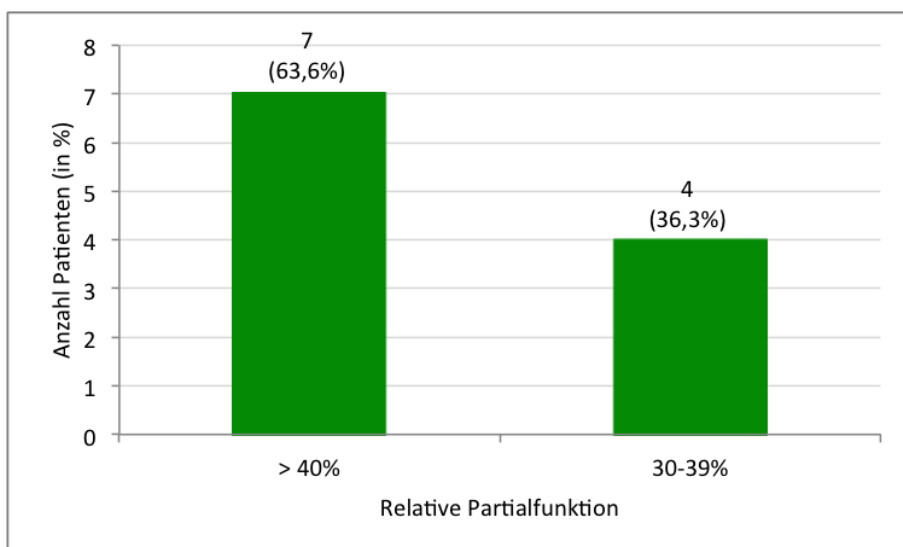
Insgesamt hatten in dieser Gruppe elf Einheiten eine Hydronephrose, nur drei zeigten keine Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems (Abb.46). Weiterhin sahen wir drei Ureterocelen auf der erkrankten Seite, davon zweimal mit Megaureter (nicht abgebildet).



**Abbildung 46: Sonographischer Befund bei Erstvorstellung der Kinder mit Doppelnieren mit Ureter duplex**

### 3.2.3. Szintigraphischer Befund vor der Behandlung

Bei elf der zwölf Kinder wurde eine Nierenfunktionsszintigraphie durchgeführt, in einem Fall verweigerten die Eltern die Untersuchung. Die Kinder waren dabei im Median vier Monate alt. Wir sahen bei sieben Kindern eine seitengleiche Verteilung der Partialfunktionen und viermal eine relative Funktionsminderung auf 30-39% auf der betroffenen (refluxiven) Seite (Abb.47). Eine funktionelle Abflussverzögerung sahen wir bei sieben Doppelnieren, eine relevante Abflussverzögerung (der oberen Anlage der Doppelnieren und weniger als 5% der Gesamtfunktion) wurde bei einem Kind festgestellt.



**Abbildung 47: Relative Partialfunktionen der Doppelsysteme bei der ersten Szintigraphie**

Zwei Kinder bekamen im Langzeitverlauf eine Kontrollszintigraphie (mit 18 respektive 33 Monaten). Wir führten bei einem dieser Kinder eine MAG3-Szintigraphie durch, dabei zeigte sich im Vergleich zur Voruntersuchung eine leichte Verbesserung der Partialfunktion der Doppelnieren und gleichbleibend unauffällige Abflussverhältnisse. Die andere Kontrollszintigraphie wurde als statische Untersuchung durchgeführt, bei diesem Kind zeigte sich eine Verschlechterung der Partialfunktion der betroffenen Seite von 34% auf 26%.

### 3.2.4. Schweregrad und Verlauf des vesikoureterorenalen Refluxes vor und nach der Behandlung

Von den zwölf Kindern mit insgesamt 14 refluxiven Doppelnieren erhoben wir vor der Behandlung mit der endoskopischen Antirefluxplastik die in Abbildung 48 aufgeführten Schweregrade des VUR.

Wir sahen dreimal einen VUR Grad 2 (entsprechend 21,4%), neunmal einen VUR Grad 3 (entsprechend 64,3%) und je einmal einen VUR Grad 4 und Grad 5 (entsprechend je 7,1%).

Im Median waren die Kinder bei dieser MCU sechs Monate alt.

Direkt nach der (ersten) Unterspritzung sahen wir bei sieben der 14 Doppelsysteme, also 50%, keinen VUR mehr. Unter diesen fand sich einmal auch ein bilateraler VUR Grad 3 bei Doppelnieren beidseits. Siebenmal sahen wir direkt nach dieser Behandlung noch einen VUR, davon einmal einen VUR Grad 2 (7,1%), dreimal einen VUR Grad 3 (21,4%) und dreimal einen VUR Grad 4 (21,4%).

Abbildung 48 zeigt die Ergebnisse der MCU der Doppelnieren mit Ureter duplex vor und direkt nach der ersten Unterspritzung.

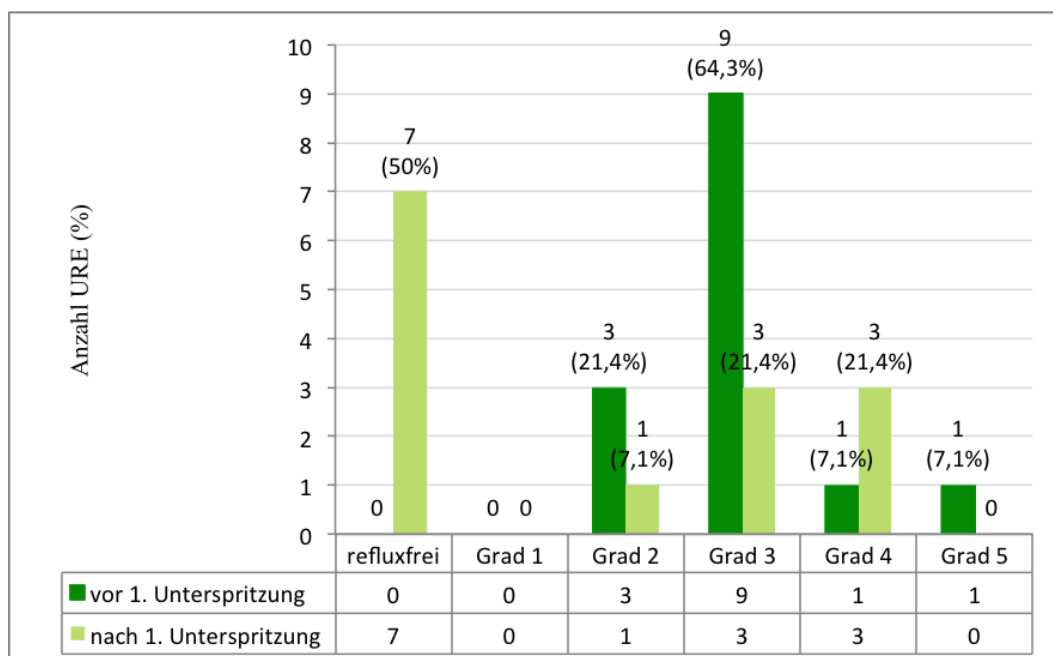


Abbildung 48: Schweregrad des VUR der Kinder mit Doppelnieren mit Ureter duplex vor und nach der ersten Unterspritzung



### 3.2.5. Zusammenfassende Darstellung der Heilungsrate und Folgeeingriffe

Wie in der Tabelle 10 dargestellt, wurden zwei von drei Doppelnieren mit Ureter duplex mit einem VUR Grad 2 durch eine Unterspritzung geheilt, dies entspricht 66,7%.

Von den neun Doppelnieren mit einem VUR Grad 3 zu Beginn der Behandlung waren nach einer Unterspritzung fünf geheilt, entsprechend 56%.

Viermal persistierte hier der VUR, einmal ohne weitere Intervention, dieses Kind blieb auch ohne Infektionsprophylaxe infektfrei. Bei drei URE führten wir eine zweite ARP durch – ohne Erfolg. Von diesen entfiel eine URE mit persistierendem VUR Grad 3 den Folgeuntersuchungen. Zwei URE (bei einem bilateral betroffenen Kind) wurden weitere Male (insgesamt viermal) unterspritzt, letztendlich wurde eine davon reimplantiert, die andere hatte noch einen persistierenden VUR Grad 2.

Die URE, die initial einen VUR Grad 4 aufwies, war nach einer Unterspritzung weiterhin refluxiv und wurde reimplantiert.

Die URE mit einem VUR Grad 5 initial wurde zweimal unterspritzt, auch ohne Erfolg, und wurde ebenfalls reimplantiert.

**Tabelle 10: Refluxfreiheit nach einer, zwei, drei, vier Unterspritzungen, ausgehend vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung**

Grad des VUR initial	Refluxfrei nach x ARP				UCN	persist. VUR
	1 (n=14)	2 (n=4)	3 (n=2)	4 (n=2)		
<b>I</b> (n=0)	-	-	-	-	-	-
<b>II</b> (n=3)	2 (66,7%)	-	-	-	-	(1)
<b>III</b> (n=9)	5 (56%)	0/3	0	0	1 (11%) ***	3 (33%) *, **, ***
<b>IV</b> (n=1)	0	-	-	-	1 (100%)*	-
<b>V</b> (n=1)	0	0/1	-	-	1 (100%)*	-

\* nach einer Unterspritzung, \*\* nach zwei Unterspritzungen, \*\*\*nach vier Unterspritzungen

(1) im Verlauf spontan maturiert

Wie in Tabelle 10 aufgeführt, wurde also bei drei Kindern mit Doppelnieren und refluxiver unterer Anlage eine Ureterreimplantation durchgeführt (nach einer, zwei und vier ARP). Das entspricht 21,4% der Gesamtheit dieser Gruppe (drei von 14 URE). Verglichen mit der Rate der UCN bei den Kindern ohne Doppelnieren (Gruppe 1) ergab sich hierbei kein signifikanter Unterschied.

Ergänzend ist zu den Kindern mit Doppelnieren noch zu sagen, dass wir dreimal eine laparoskopische Hemiureteronephrektomie der oberen Anlage durchführten. Eins dieser Kinder hatte dabei in der Szintigraphie einen Funktionsanteil der oberen Anlage von unter 10% der Gesamtfunktion, ein Kind hatte eine funktionslose obere Anlage (unter 5%) und das dritte Kind wurde bei zwar regelrechter Szintigraphie aber im Blasen Hals mündender Ureterocele operiert.

### **3.2.6. Klinischer Verlauf der Patienten mit Doppelnieren mit Ureter duplex**

#### **3.2.6.1. Infektionsprophylaxe**

Wie bei den Kindern mit den Einzelsystemen behandelten wir auch die Kinder dieser Gruppe nach der Diagnosestellung mit einer Infektionsprophylaxe (Cephalosporin, Amoxicillin/Amox.Comp.), bei einem Kind wurde diese nicht von den Eltern gegeben.

Wir führten die Infektionsprophylaxe entsprechend unserem Behandlungsprotokoll bei allen Kindern bis zum Jahre 2009 nach der ersten Unterspritzung bis zum Kontroll-MCU nach drei Monaten weiter.

Nach der Kontroll-MCU bekamen noch vier Kinder eine Infektionsprophylaxe, der Großteil der Kinder erhielt bei nachgewiesener Refluxfreiheit keine mehr.

#### **3.2.6.2. Harnwegsinfektionen**

Im Behandlungszeitraum vor der endoskopischen ARP mussten wir vier Kinder dieser Gruppe wegen Harnwegsinfektionen behandeln.

Nach der ersten Unterspritzung hatte nur noch ein Kind einen weiteren HWI, trotz der verabreichten Infektionsprophylaxe.

#### **3.2.6.3. Sonographisches und klinisches Follow-up**

Bei der letzten Wiedervorstellung bis zum Ende der Datenerhebung im August 2013 zeigten sich bei neun der zwölf behandelten Patienten aus dieser Gruppe keine sonographischen Auffälligkeiten mehr. Ein Patient hatte noch eine zweitgradige HN der unteren Anlage der betroffenen Doppelnieren, bei zwei Patienten sahen wir eine Hypotrophie der ehemals erkrankten Doppelnieren.

Der Nachbeobachtungszeitraum der Kinder mit Doppelnieren mit Ureter duplex war nach der ersten Unterspritzung zwei bis 51 Monate (Median 22 Monate).

Bei der jeweils letzten erfolgten Wiedervorstellung bis zum Ende der Datenerhebung sahen wir bei keinem der Kinder mehr Harnwegsinfektionen oder sonstige klinische Auffälligkeiten. Ein Kind wurde im Langzeitverlauf nicht mehr bei uns vorgestellt. Seine letzte Vorstellung erfolgte im Alter von 2 ¼ Jahren bei noch persistierendem VUR Grad 3 in die untere Anlage der Doppelnieren nach zwei ARP. Zu diesem Zeitpunkt war das Kind infektfrei, ohne Infektionsprophylaxe.

#### 4. Diskussion

Der vesikoureterorenale Reflux begünstigt die Entstehung von Harnwegsinfektionen und kann insbesondere bei Säuglingen schwere fieberhafte Infektionen und eine Sepsis verursachen. Durch jede Pyelonephritis können Nierennarben und somit eine dauerhafte Schädigung des Nierenparenchyms hervorgerufen werden (sogenannte Refluxnephropathie). Die Refluxnephropathie mündet in seltenen Fällen in einer terminalen Niereninsuffizienz.

Aber auch in Abwesenheit von HWI respektive infiziertem Urin können neue Nierennarben entstehen (Tekgül 2012, Zöller 2005). Dabei gibt es neben der sekundären erworbenen RN die kongenitale Form, der am ehesten eine primäre Nierendysplasie zugrunde liegt. Hier wird bei vorgeschädigtem Nierenparenchym ebenfalls die Entwicklung neuer Nierennarben durch rezidivierende HWI begünstigt.

Zur Behandlung des VUR stehen konservative (antibiotische Dauerprophylaxe oder „watch and wait“), operative (Ureterreimplantation) und minimal invasive Verfahren (Unterspritzung der refluxiven Uretermündung) zur Auswahl.

Mit einer Prävalenz von 0,4-1,8% bei asymptomatischen Kindern ist der VUR ein häufiges Krankheitsbild in der Pädiatrie und stark abhängig vom Alter und Geschlecht des Kindes (Bogaert 2012, Hiraoka 1999, Sargent 2000). Die Prävalenz ist deutlich höher bei jüngeren Kindern, insbesondere bei den Säuglingen, und unter diesen vor allem bei den Knaben (Yeung 1997). Erst mit zunehmendem Alter verschiebt sich das Geschlechterverhältnis zu Ungunsten der Mädchen (Chand 2003, Hiraoka 1999).

Ziel dieser Arbeit war es, den Stellenwert der endoskopischen Antirefluxplastik in der Behandlung des VUR von Säuglingen und jungen Kleinkindern zu überprüfen.

Dazu wurden retrospektiv Daten aus der Cnopf'schen Kinderklinik in Nürnberg aufgearbeitet. Es wurden dann unsere durch eine Unterspritzung erzielten Heilungsraten – welches als Refluxfreiheit definiert wurde – mit bereits publizierten Daten zur Spontanmaturation des VUR in dieser Altersklasse verglichen.

Hierbei sollte kein Vergleich zum klinischen Verlauf von konservativ behandelten Kindern erfolgen (z.B. Häufigkeit rezidivierender HWI, Progredienz vorhandener Nierenschäden) und ebenso kein Vergleich zu anderen Publikationen über Heilungsraten der Unterspritzung.

In unserem Patientengut wurden Säuglinge und Kleinkinder bis einschließlich 15 Monate zwischen 2007 und 2012 mit der endoskopischen Antirefluxplastik behandelt (in double-HIT und bis auf einen Fall mit Deflux®), meist ab einem VUR Grad 2.

Zu Beginn unserer Beobachtung sahen wir eine Verteilung des VUR für die Schweregrade 1-5 von 1,3%, 24,3%, 45,9%, 24,3% und 4,1%.

Eingangs war die Geschlechterverteilung gleichmäßig (mit knapp 53% und 47% für die männlichen respektive weiblichen Säuglinge). Deutlich war dabei, dass die hochgradigen Formen des VUR vor allem bei den Jungen diagnostiziert wurden, von den 21 Kindern mit einem VUR Grad 4-5 waren 17 männlich (also knapp 81% der hochgradigen VUR). Somit zeigte sich auch bei uns die in der Literatur beschriebene Knabenwendigkeit des VUR der Säuglinge (Chand 2003, Stehr 2008, Yeung 1997). Da wir initial in der Gesamtverteilung des VUR bei den Jungen und Mädchen keinen Unterschied sahen, wurden sie im weiteren Verlauf nicht mehr geschlechtsspezifisch beobachtet (trotz des höheren Anteils der Jungen in der Gruppe der hochgradigen VUR). Dies kann sicherlich noch in weiteren Studien erfolgen.

Eine erhöhte Prävalenz des VUR zeigt sich bei Kindern mit symptomatischen HWI (im Vergleich zur Gesamtpopulation). Die Wahrscheinlichkeit für einen VUR liegt dann bei über 30% (Blumenthal 2006, Hansson 1999, Jacobson 1999, Sargent 2000, Smellie 1981, Zöller 2005). Smellie et al. wiesen 1981 bei Kindern nach einem HWI zu 33% einen VUR nach, dabei wurde bei den Kindern unter zwei Jahren zu 29% ein VUR gesehen. Hansson et al. sahen 1999 bei Kindern unter zwei Jahren mit einem HWI bei 36% der Mädchen und bei 24% der Jungen einen VUR. Somit liegen diese Zahlen deutlich über der Prävalenz der asymptomatischen Kinder mit einem VUR.

Weiterhin wird auch beim Vorliegen einer pränatal bekannten Hydronephrose eine erhöhte Prävalenz mit etwa 16% beschrieben (Brophy 2002, Grazioli 2010, Ismaili 2006, Phan 2003, Sargent 2000, Skoog 2010).

Bei den Patienten unserer Hauptbeobachtungsgruppe (Kinder mit renalem Einzelsystem) sahen wir mit knapp 50% ebenfalls einen HWI als häufigsten Grund für eine Erstvorstellung. Der zweithäufigste Grund war ein zufällig erhobener sonographischer Befund (z.B. bei der Vorsorgeuntersuchung). Der zahlenmäßig geringste Anteil der Patienten wurde uns wegen pränataler Ultraschall-Auffälligkeiten vorgestellt.

Bei vorliegendem Verdacht auf einen VUR sollten diagnostisch primär eine Sonographie zur Darstellung der Nieren und ableitenden Harnwege und eine MCU zur genauen Klassifizierung des VUR erfolgen. Anschließend ist, insbesondere nach febrilen HWI, eine Nierenzintigraphie zum Ausschluss von Nierenparenchymschäden durchzuführen. Diagnostisches Mittel der Wahl ist hierfür die (statische) DMSA-Szintigraphie. Mit dieser können, neben der Bestimmung der seitengetrennten Partialfunktionen der Nieren, exakt Narbenareale erkannt werden. In unserer Studie – und dies muss kritisch angemerkt werden – wurde bei dem Großteil der Patienten (nämlich bei 47 von 50) initial eine MAG3-Szintigraphie durchgeführt.

Retrospektiv kann dies unterschiedlich begründet werden. Die MAG3-Szintigraphie hat mit einer effektiven Dosis von 0,2-0,38 mSv eine deutlich geringere Strahlenexposition als die DMSA-Szintigraphie mit einer effektiven Dosis von 1 mSv (Hahn 2013, Piepsz 1997). Wir führten demnach die MAG3-Szintigraphie zunächst zur Darstellung der relativen Partialfunktionen durch. Weiterhin konnte mit der Funktionsszintigraphie eine gleichzeitig bestehende und vor allem relevante Harnabflussstörung erfasst werden, denn bei unseren Patienten sahen wir bei bis zu 40% begleitende Hydronephrosen. Harnabflussstörungen können bekanntermaßen mit einem VUR vergesellschaftet sein (Bomalaski 1997), allerdings wohl in weniger Fällen als bisher angenommen (Hubertus 2013).

Bezüglich der Verteilung der Nierenfunktion sahen wir in über der Hälfte der Fälle seitengleiche relative Partialfunktionen. Dreimal wurde initial eine DMSA-Szintigraphie durchgeführt, einmal wurde dabei eine Nierenagenesie bestätigt, einmal eine Hypoplasie mit nur 5% der relativen Funktion festgestellt und einmal seitengleiche Verhältnisse beider Nieren gesehen. In den bei 13 Kindern durchgeführten Verlaufsszintigraphien sahen wir dreimal eine Verschlechterung der Nierenfunktion, hierbei wurde bei sechs Kindern eine DMSA-Szintigraphie durchgeführt, als Ausgangs- und Vergleichsbefund lagen die Ergebnisse der MAG3-Szintigraphie vor. Die festgestellten Verschlechterungen könnten deshalb durchaus Folge einer unterschiedlichen Messgenauigkeit sein. Es zeigte sich bei einem unilateral betroffenen Kind mit einem VUR Grad 5 ein Rückgang der relativen Funktion der refluxiven Seite (von 21% auf 15%) ohne erkennbares Narbenareal an der schlechteren Niere. Zweimal sahen wir eine veränderte Partialfunktion bei bilateralem VUR, davon einmal bei

beidseitigem VUR Grad 3 (Funktion relativ rechts/links von 69/31% zu 79/21%) mit laterokaudalem Parenchymdefekt an der linken Niere, und einmal bei beidseitigem VUR Grad 4 (Funktion relativ rechts/links von 64/36% zu 73/27%) ohne erkennbare Vernarbung.

Nach der anfänglich durchgeführten Diagnostik und der Klassifizierung des VUR sollte eine baldige Therapieentscheidung getroffen werden.

Ein für die Behandlung des VUR wichtiges Merkmal ist, dass er mit einer hohen Wahrscheinlichkeit spontan ausreifen kann. Für die Gesamtheit aller pädiatrischen Patienten und für alle Formen des VUR werden in der Literatur Heilungsraten von 50-70% angegeben (Edwards 1977, Elder 1997, Estrada 2009, Knudson 2007). Dies gilt besonders für nicht dilatierende, niedriggradige Formen des VUR und für junge Kinder und Säuglinge. Dabei wird für den VUR Grad 1-3 eine Spontanmaturation von 80-90% in den ersten fünf Lebensjahren angenommen (Elder 1997, Ismaili 2006).

Im Review von Elder et al. aus dem Jahre 1997 wurde für die VUR Grade 1-2, in unterschiedlichen Altersklassen und bei uni- oder bilateralem Auftreten kein Unterschied in der Spontanheilung gesehen. Erst ab einem VUR Grad 3 nahmen Alter und die Seitenverteilung des VUR einen Einfluss (Elder 1997).

Von anderen Arbeitsgruppen wurden ähnliche natürliche Ausreifungsraten des uni- und bilateralen VUR beschrieben (Greenfield 1997, Sjöström 2004, Wennerström 1998, Zerati Filho 2007). Allerdings wird in den meisten Studien aufgezeigt, dass bilaterale (hochgradige) VUR schlechter oder langsamer maturieren (Edwards 1977, Elder 1997, Estrada 2009, Schwab 2002, Silva 2006).

Auch von Estrada et al. wurde im Jahre 2009 eine große Studie zur Spontanheilung des VUR veröffentlicht. Dabei wurden insgesamt 2462 Kinder erfasst; bei 1257 Kindern (also 51%) wurde eine spontane Maturation beobachtet. Sie lag für alle Altersklassen zusammengefasst zwischen 72% (VUR Grad 1) und 32% (VUR Grad 4-5 gemeinsam). Die Spontanheilung war bei Kindern unter einem Jahr und bei niedriggradigem VUR besser, eine schlechtere Spontanheilung wurde bei Mädchen mit bilateralem VUR und bei Kindern mit Doppelsystemen gesehen. Als weiteres die Maturationsraten beeinflussendes Kriterium wurde in derselben Studie auch der Grund der Erstvorstellung des Kindes genannt. Bei Kindern mit HWI wurde dabei im Vergleich zu Kindern, die wegen einer pränatalen Hydronephrose oder einer positiven Familienanamnese vorgestellt wurden, eine schlechtere Maturation beobachtet.

Im Säuglingsalter, vor allem bei den männlichen Säuglingen, zeigt sich auch bei den dilatierenden Formen des VUR eine höhere Spontanmaturation als bei den älteren Kindern (Sjöström 2004, Wennerström 1998, Zöller 2006). Yeung et al. beobachteten bei 155 Säuglingen (davon 117 männlich) eine 70%ige Heilungsrate der leichten Formen (Grad 1-3) und eine 43%ige Heilungschance der schweren Formen (Grad 4-5) (Yeung 1997).

Sjöström et al. stellten in ihrer Beobachtung von 2004 bei 115 Säuglingen (davon 80 männliche) mit einem VUR Grad 3-5 (davon 70% bilateral) eine Gesamtheilungsrate von 39% fest. Als „geheilt“ galten in dieser Studie aber auch die Patienten, die im Verlauf einen gemilderten VUR (Grad 1 oder 2) aufwiesen.

Für hochgradige VUR wird gemeinhin eine Spontanheilungsrate von 5-10% angenommen, wobei Sjöström et al. mit 29% (herausgerechnet für die männlichen Säuglinge) deutlich bessere Raten beobachteten. Die gleichaltrigen Mädchen hatten im ersten Lebensjahr nur eine

Maturation von 4%. Im Ganzen war somit auch hier die Ausreifung des hochgradigen VUR der Säuglinge deutlich höher als in der Gesamtheit aller Patienten (Sjöström 2004).

Auch für die älteren Kinder wird von guten spontanen Heilungsverläufen berichtet. Dazu veröffentlichten Smellie et al. im Jahre 2001 eine Studie mit 149 Kindern aller Altersklassen mit einem VUR Grad 3-4 und zeigten für alle eine Refluxfreiheit von 52% innerhalb von zehn Jahren auf. Hierbei war die Heilungsrate der Kinder mit einem VUR Grad 3 signifikant höher als die der Kinder mit einem VUR Grad 4 und die Heilungsrate der unilateralen erkrankten Kinder signifikant höher als die der bilateral erkrankten (Smellie 2001b).

Im Gegensatz zu diesen Daten wurde in unserer Behandlungsgruppe bei der getrennt betrachteten Seitenverteilung des VUR (uni- oder bilaterales Auftreten) kein Unterschied in der Ausheilung gesehen.

Die folgenden Tabellen geben nun zusammenfassend verschiedene Publikationen zur Spontanheilung des VUR wieder. Unsere Ergebnisse zur Heilung des VUR durch die endoskopische Antirefluxplastik bei Säuglingen und jungen Kleinkindern sind jeweils zum direkten Vergleich mit aufgeführt.

Tabelle 11 zeigt die spontane Heilung des VUR für unterschiedliche Altersklassen und die jeweiligen Schweregrade auf.

**Tabelle 11: Vergleich von Spontanheilungsraten verschiedener Altersklassen und VUR-Grade mit der Heilungsrate unserer Patienten nach einer, zwei, drei Antirefluxplastiken**

<b>VUR</b> <b>Studie</b>	<b>Patienten</b>	<b>Grad 1 (%)</b>	<b>Grad 2 (%)</b>	<b>Grad 3 (%)</b>	<b>Grad 4 (%)</b>	<b>Grad 5 (%)</b>
<b>Edwards 1977</b>	0-12 Jahre	89	86	83	41	-
<b>Greenfield 1997</b>	Kinder, alle Altersklassen	69	56	49	-	-
<b>Schwab 2002</b>	0-15 Jahre	83	77	68	36	-
<b>Knudson 2007</b>	0-10 Jahre	80	68	45	17 (IV+V)	17 (IV+V)
<b>Zerati Filho 2007</b>	0-10 Jahre	87	77	52	12	4
<b>Estrada 2009</b>	Kinder, alle Altersklassen	72	61	49	32 (IV+V)	32 (IV+V)
<b>Swedish Reflux Trial 2010 (konservativer Arm)</b>	im 2. Lebensjahr	-	-	19	6	-
<b>Eigene Patienten</b>	Säuglinge und Kleinkinder bis 15 Monate					
<b>nach 1 ARP</b>		100	83	56	28	0
<b>nach 2 ARP</b>			94	68	39	33
<b>nach 3 ARP</b>				71		

- keine Daten vorliegend

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt nun ausschließlich die spontane Heilung des VUR bei Säuglingen. Wegen geringerer Beobachtungszahlen wurden hier die niedrig- und hochgradigen VUR zusammengefasst.

**Tabelle 12: Vereinfachte Darstellung der Spontanheilungsraten von Säuglingen und Heilungsrate unserer Patienten nach einer und wiederholten Antirefluxplastiken, zusammengefasst nach leichten und schweren Formen des VUR**

<b>VUR</b> <b>Studie</b>	<b>Patienten</b>	<b>Follow-up (in Jahren)</b>	<b>Grad 1-3 (%)</b>	<b>Grad 4-5 (%)</b>
<b>Yeung 1997</b>	Säuglinge	1,25	70	43
<b>Greenfield 1997</b>	Säuglinge	3,2*	58	-
<b>Sjöström 2004</b>	Säuglinge	1	-	25
		3	-	65
<b>Ismaili 2006</b>	Säuglinge	2	91	18
<b>Estrada 2009 **</b>	Säuglinge	2	61	35
<b>Eigene Patienten</b>	Säuglinge und Kleinkinder bis 15 Monaten	1,75*		
<b>nach 1 ARP</b>			69	25
<b>gesamt</b>			79	38

\* Angabe Median

\*\* aus kalkuliertem Nomogramm: erwartete Maturation innerhalb von zwei Jahren, nach HWI, Single-Ureter  
- keine Daten vorliegend

In unserem Patientengut erreichten wir nach einer Unterspritzung eine Heilungsrate von 69% für die VUR Grade 1-3 und 25% für die VUR Grade 4-5, die Gesamtheilungsrate am Ende der Beobachtung (nach maximal drei Unterspritzungen) lag bei 79% respektive 38%. Hierbei sollte erneut an die geringe Fallzahl erinnert werden, welches aber sicherlich der geringen Zahl der Kinder entspricht die in diesem Alter mit dieser Methode behandelt werden.

Wir sahen somit innerhalb unserer Erhebung – sowohl nach einer Unterspritzung als auch am Ende der Beobachtungszeit – jeweils bessere Heilungsergebnisse für die Kinder mit einem niedriggradigen VUR als für die Kinder mit einem hochgradigen VUR. Dies entspräche auch der zu erwartenden Spontanmaturation, sie ist ebenfalls höher je geringer der Grad des VUR (Elder 1997, Ismaili 2006).

Es wurde nun der direkte Vergleich unserer Daten zu den wenigen Veröffentlichungen gezogen, die ausschließlich spontane Heilungsraten für Säuglinge mit einem VUR enthalten. Dabei ergaben sich die in der nachfolgenden Tabelle 13 aufgezeigten (teils signifikanten) Unterschiede.

**Tabelle 13: Vergleich der Spontanheilungsraten von Säuglingen mit unseren Heilungsraten nach einer und wiederholten Antirefluxplastiken, zusammengefasst nach leichten und schweren Formen des VUR**

<b>VUR</b> <b>Studie</b> <b>(Follow-up)</b>	<b>Grad 1-3 (%)</b>	<b>Grad 1-3 (%)</b>	<b>Grad 4-5 (%)</b>	<b>Grad 4-5 (%)</b>
<b>Yeung 1997</b> (1,25 Jahre)	70% (78/122) n.s.	70% (78/122) sign.	43% (35/81) n.s.	43% (35/81) n.s.
<b>Greenfield 1997</b> (3,2 Jahre*)	58% (23/40) n.s.	58% (23/40) sign.	-	-
<b>Sjöström 2004</b> (1 Jahr	-	-	25% (24/97) n.s.	25% (24/97) n.s.
3 Jahre)	-	-	65% (63/97) sign.	65% (63/97) sign.
<b>Ismaili 2006</b> (2 Jahre)	91% (29/32) sign.	91% (29/32) n.s.	18% (2/11) n.s.	18% (2/11) n.s.
<b>Estrada 2009 **</b> (2 Jahre*)	61% (aus Nomogramm 61/100) n.s.	61% (aus Nomogramm 61/100) sign.	35% (aus Nomogramm 35/100) n.s.	35% (aus Nomogramm 35/100) n.s.
<b>Eigene Patienten nach ARP</b> (1,75 Jahre*)	<b>Nach 1 ARP</b> <b>69% (35/51)</b>	<b>Gesamt</b> <b>79% (42/53)</b>	<b>Nach 1 ARP</b> <b>25% (5/20)</b>	<b>Gesamt</b> <b>38% (8/21)</b>

\* Angabe Median

\*\* aus kalkulierte Nomogramm: erwartete Maturation innerhalb von zwei Jahren, nach HWI, Single-Ureter

n.s.-nicht signifikant, sign.-signifikant

- keine Daten vorliegend

Nach einer Unterspritzung konnten wir somit keinen Unterschied zur Studie von Yeung et al. nachweisen und eine leicht bessere Heilungsrate als Greenfield et al., allerdings ohne Signifikanz. Am Ende unserer Beobachtung (nach drei Unterspritzungen) waren unsere Ergebnisse für die niedriggradigen VUR signifikant besser als die von Yeung et al. (1997) und die von Greenfield et al. (1997) erhobenen Raten der Spontanmaturation. Bei den hochgradigen VUR waren unsere Resultate schlechter als die von Yeung et al., aber nicht signifikant.

Im Vergleich zur Studie von Sjöström et al. aus dem Jahre 2004, in der die Spontanheilung der hochgradigen VUR nach einem und drei Jahren Beobachtung angegeben wurde, konnte nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied zu unserem Kollektiv gesehen werden. Nach drei Jahren waren die dort wiedergegebenen spontanen Heilungsraten allerdings signifikant höher als unsere durch die Unterspritzung. Hierbei muss jedoch betont werden, dass Sjöström et al. auch Kinder mit gemildertem VUR ( $VUR \leq \text{Grad } 2$ ) als „geheilt“ einstufen.

Die im Jahre 2006 von Ismaili et al. publizierten Daten zeigten bei den milden Formen des VUR eine signifikant bessere spontane Refluxfreiheit als wir nach einer Unterspritzung, bei den hochgradigen Formen war kein Unterschied zu erheben.

Gesondert betrachtet wurde nun der Vergleich zur Publikation von Estrada et al. aus dem Jahre 2009. Sie erstellten aus eigenen Patientendaten Nomogramme zur Spontanheilung, welche wir wiederum für unsere Gegenüberstellung heranzogen. Somit diente hier eine berechnete kumulierte jährliche Heilungsrate als Vergleichswert und keine einzelnen



Patienten respektive URE. Beispielhaft extrahierten wir aus dieser Studie die Heilungsraten für Kinder unter einem Jahr, nach einem HWI, mit Einzelureter und der nach zwei Jahren zu erwartenden Spontanmaturation. Geht man, wie genau für diese Patientengruppe im Nomogramm angegeben, von einer natürlichen Heilungswahrscheinlichkeit von 61% für die VUR Grade 1-3 aus, so wären unsere Ergebnisse erst nach drei Unterspritzungen signifikant besser. Geht man, wie für die VUR Grade 4-5 angegeben, von einer natürlichen Heilung von 35% aus, würde sich kein Unterschied zu unseren Heilungsraten durch eine oder mehrere Unterspritzungen zeigen.

Bei der Konfrontation der von uns erreichten Resultate mit dem aktuellen Wissensstand stellte sich uns wiederholt folgendes Problem: In den veröffentlichten Studien zeigen sich große Differenzen bei der Auswahl der Patienten, insbesondere im Hinblick auf deren Alter und den Schweregrad des VUR. Vor allem für die von uns beobachteten Patienten (Säuglinge und junge Kleinkinder) liegen nur wenige vergleichbare Daten vor. Dies setzt sich weiter fort beim Geschlecht der Patienten, dem zur Diagnostik führenden Grund, bereits bestehender Nierenschäden und weiterer PN im Verlauf. Ein Hindernis liegt auch in der Definition der „Heilung“, diese wird in den vorliegenden Studien sehr unterschiedlich interpretiert (komplette Refluxfreiheit oder gemilderter VUR). Bei uns wurde die „Heilung“ des VUR als Refluxfreiheit nach der Behandlung bestimmt, demnach wurde dies auch hier als Vergleichsparameter herangezogen. Der klinische Verlauf (z.B. die Abwesenheit von HWI und die Nierenfunktion nach der Behandlung) wurde zwar erhoben, aber nicht mit den Studien über die konservativ behandelten Kinder verglichen.

Eine weitere Diskrepanz zeigt sich in der Art der Berechnung der Spontanheilung; in einigen Studien werden sie patientenbasiert, in anderen Studien anhand der refluxiven URE durchgeführt.

Zusammenfassend kann nun zwar gesagt werden, dass wir oftmals bessere Heilungsraten im Sinne der Refluxfreiheit erreichten (als in den oben dargestellten Studien), aber sicherlich nicht mit hoher Signifikanz. Dies gilt vor allem für die Patienten mit einem niedriggradigen VUR, unsere hatten am Ende der Beobachtungszeit (nach maximal drei Unterspritzungen) signifikant bessere Ergebnisse als die Patienten in den aufgeführten Studien zur Spontanmaturation (Yeung 1997, Greenfield 1997, Estrada 2009). Für die Patienten mit hochgradigem VUR erreichten wir keine bessere Refluxfreiheit mit der ARP als für die natürliche Ausreifung zu erwarten gewesen wäre. Trotzdem sind und bleiben direkte Vergleiche mit den vielen eher heterogenen Studien bei aktueller Datenlage schwierig.

Hier soll deshalb nochmals auf Einzelfälle unserer Beobachtung eingegangen werden.

Unter den Kindern der ersten (und Haupt-) Beobachtungsgruppe (Kinder mit Single-Ureter) war – beispielhaft für ein gutes Behandlungsergebnis – ein Kind mit einem bilateralen VUR (Grad 3 und 4), welches nach einer Unterspritzung im Alter von drei Monaten bereits „geheilt“ war und weiterhin nach der Kontroll-MCU und nach dem Absetzen der Infektionsprophylaxe symptom- und refluxfrei blieb. Ein Kind mit einem VUR Grad 5 wurde zweimal unterspritzt (das zweite Mal im Alter von 15 Monaten) und war daraufhin ebenfalls bis zum Ende der Beobachtung beschwerde- und rezidivfrei.

Insgesamt konnten wir mit einer Heilungsrate von knapp 39% für den VUR Grad 4 und von 25% für die VUR Grade 4 und 5 zusammengefasst also sicherlich einige gute individuelle Ergebnisse und auch eine frühere Refluxfreiheit erreichen (als durch eine möglicherweise im Verlauf von Jahren ablaufende Spontanmaturation).

In der Gruppe der Kinder mit Doppelnieren sahen wir ebenfalls gute Einzelergebnisse nach einer Unterspritzung für die URE mit einem VUR Grad 2-3. Beispielhaft war hier die Refluxfreiheit eines Kindes mit beidseitiger Doppelniere mit Ureter duplex beidseits (je VUR Grad 3 der unteren Anlage), welches nach unserer Therapie mit sieben Monaten „geheilt“ war und im weiteren Verlauf auch ohne Infektionsprophylaxe beschwerde- und rezidivfrei blieb. Gegensätzlich dazu, und sicherlich kritisch, beobachteten wir in dieser Gruppe die beiden Kinder mit einem VUR Grad 4 und 5, welche letztlich beide (trotz Unterspritzung) reimplantiert werden mussten. Bekannt ist hierbei, dass Doppelsysteme einer schlechteren Maturation unterliegen, diese bei niedriggradigem VUR aber durchaus auch abgewartet werden kann (Afshar 2005, Estrada 2009, Wennerström 1998).

Wir konnten bei unseren Patienten mit Doppelsystemen im Einzelfall somit zwar gute Resultate erzielen, bei der kleinen Fallzahl von 14 URE kann aber sicherlich keine Empfehlung abgegeben werden, ob eine Unterspritzung hier sinnvoll ist.

Zusammenfassend – vor allem in der Betrachtung der Kinder unserer Hauptbehandlungsgruppe und mit niedriggradigem VUR – waren die von uns erreichten Heilungsraten, wie oben ausführlich beschrieben und Bezug nehmend auf die Refluxfreiheit nach dem Eingriff, somit zahlenmäßig zwar meist besser als die der natürlichen Maturation, allerdings rechnerisch sicherlich nicht im hochsignifikanten Bereich.

Der zweifellose Vorteil der Unterspritzung liegt dabei im Vergleich zur Spontanmaturation in einer schnelleren und früheren Refluxfreiheit und damit in einem früheren Beenden einer antibiotischen Dauerprophylaxe.

In der Auswahl eines jeden Therapiekonzepts sollte ein Konsens mit den Eltern gefunden werden; viele Eltern stehen einer permanenten Antibiotika-Gabe dabei kritisch gegenüber und befürchten Nebenwirkungen. Aus einer Studie von Capozza et al. geht hervor, dass sich die Mehrheit der Eltern von Kindern im Alter zwischen einem und 15 Jahren nach ausführlicher Aufklärung über Vor- und Nachteile der Behandlungsmethoden des VUR (Infektionsprophylaxe, Unterspritzung, offene Ureterreimplantation nach Cohen) bei einem VUR Grad 3 für die endoskopische Antirefluxplastik entscheiden würden und nicht für eine medikamentöse Therapie (Capozza 2003).

Demgegenüber steht die Arbeit von Nevés et al. von 2012. Hier wurden im Anschluss an den Swedish Reflux Trial von 2010 die Eltern der teilnehmenden Kinder zu ihrer Zufriedenheit befragt. Dabei zeigte sich keinerlei Unterschied in den drei Behandlungsgruppen (nicht-behandelte Beobachtungsgruppe, Infektionsprophylaxe, Unterspritzung) (Névés 2012).

Bleibt die Frage: Warum ist die Unterspritzung nicht die Primärtherapie des VUR bei Säuglingen?

An dieser Stelle müssen die Nachteile des endoskopischen Eingriffs betrachtet werden. Im Vergleich zum konservativen Vorgehen steht hier an erster Stelle die Invasivität des Verfahrens mit der Notwendigkeit einer Vollnarkose und dem dazugehörigen notwendigen Personal-, Material- und Zeitaufwand. Zudem werden die Patienten stationär (oder mindestens tagesstationär) überwacht. Letztlich ergeben sich hieraus deutliche Mehrkosten (Benoit 2006, Kobelt 2003).

Außerdem müssen die Komplikationen der endoskopischen Antirefluxplastik näher betrachtet werden. Insgesamt werden die akuten Komplikationen mit 1% angegeben (Capozza 2004,

Vandersteen 2006). Dabei können Infektionen oder Blutungen durch die Zystoskopie auftreten, ebenso HWI mit Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Weiterhin sind akute Obstruktionen des Ureters beschrieben, die eine temporäre Schienung notwendig machen können. In seltenen Fällen kann es zu einer prolongierten Hämaturie kommen. Obendrein müssen auch die Refluxpersistenz und das Rezidiv als Komplikation gesehen werden.

Als Spätkomplikationen sind ebenfalls die Obstruktionen zu nennen, sie können durch Fremdkörperreaktionen und Kalzifizierung des Unterspritzungsmaterials entstehen (Dextranomer/Hyaluronsäure) und machen dann meist eine offene Ureterreimplantation notwendig. In den letzten Jahren gab es dazu zunehmend Fallveröffentlichungen, auch für die Unterspritzung mit anderen Materialien (Christen 2014, Kirlum 2006, Nseyo 2013, Rubenwolf 2013, Snodgrass 2004). Insgesamt sind die möglicherweise im Langzeitverlauf noch auftretenden Komplikationen weiter zu beobachten und sicherlich noch nicht durchweg abschätzbar.

Eine nur geringe Komplikationsrate bei der Unterspritzung von Säuglingen mit einem VUR Grad 2-5 wurde von Puri et al. im Jahre 2007 veröffentlicht. Hierbei waren nach einer Unterspritzung knapp 80% der behandelten Ureteren refluxfrei. Die Komplikationen waren insgesamt gering, genannt wurde eine akute PN am ersten postoperativen Tag, drei HWI im Verlauf und zwölf Fälle von neu aufgetretenem kontralateralem VUR, von denen wiederum sieben erst- und zweitgradig waren (Puri 2007). Ein Langzeit-Follow-up war hierbei nicht angegeben, der Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf die Jahre 2001-2005.

Daten aus derselben Arbeitsgruppe (Dawrant und Puri, 2006) zeigten Ergebnisse für die mit der Unterspritzung behandelten Säuglinge mit hochgradigem VUR (Grad 3-5) über einen Zeitraum von knapp 20 Jahren. Es wurden insgesamt 382 Kinder erfasst (mit insgesamt 642 refluxiven URE) und über die Zeit hinweg mit zwei unterschiedlichen Bulking Agents (Polytetrafluorethylen und Dextranomer/Hyaluronsäure) behandelt. Nach einer Unterspritzung waren insgesamt 69% der Ureteren refluxfrei (73% der mit Deflux behandelten Kindern) und somit deutlich mehr als durch die Spontanmaturation eines hochgradigen VUR zu erwarten gewesen wäre. In der Zusammenfassung lag die Komplikationsrate unter 2%, es wurden elf Ureterreimplantationen durchgeführt, davon einmal wegen einer Obstruktion durch das Bulking Agents. Der Beobachtungszeitraum hier war von 1985-2004, das weitere langfristige Follow up der Patienten wurde nicht beschrieben (Dawrant 2006).

Trotz der guten Ergebnisse der Unterspritzung und der (soweit aktuell beurteilbar) geringen Komplikationen ist die Methode laut den Leitlinien der EAU und der AUA – und letztlich auch unserer Meinung nach – nicht die Therapie der ersten Wahl für Säuglinge und junge Kleinkinder mit einem VUR.

Bei jeder Therapieentscheidung in der Kinderheilkunde sollte immer eine ausführliche Aufklärung der Eltern erfolgen. Zweifellos bedeutet das nicht, dass die Behandlung des Kindes nach deren persönlichen Präferenzen durchgeführt wird. Selbstredend steht immer das Kindeswohl im Vordergrund und bei nahezu gleichen Behandlungsergebnissen ist immer der weniger invasiven Maßnahme der Vorzug zu geben, zugunsten der größtmöglichen Unversehrtheit des Kindes. Insbesondere im Falle der konservativen Therapie des VUR, bei der die Wirksamkeit der antibiotischen Prophylaxe von einer lückenlosen und kontinuierlichen Gabe des Medikaments abhängt, muss aber eine gute Compliance der Familie gewährleistet sein. Ist diese nicht gegeben, kann auch im Säuglingsalter eine

frühzeitige endoskopische Antirefluxplastik (gegebenenfalls sogar wiederholt) als sicheres Verfahren und mit guten Heilungschancen angeboten werden und indiziert sein.

Dabei sollte jedoch betont werden, dass das Ziel in der Therapie des VUR das Vermeiden (rezidivierender) febriler Harnwegsinfektionen ist, um neuen oder progredienten Nierenparenchymschäden vorzubeugen. Das Ziel muss also hierbei nicht sein, schnellstmöglich eine Refluxfreiheit zu erzielen. Dies war jedoch das Beobachtungsmerkmal dieser Studie: der Nachweis der refluxfreien URE in der MCU nach der Behandlung.

Sicher sollte dabei zusätzlich der klinische Verlauf und insbesondere das Auftreten weiterer HWI nach einer endoskopischen Unterspritzung mit den Raten der HWI und möglichen weiteren Nierenschäden der Kinder verglichen werden, bei denen die Spontanmaturation abgewartet wurde. Dies sollte für die von uns beobachtete Altersklasse noch in weiteren Studien erfolgen.

Aktuell gilt die Gabe einer antibiotischen Dauerprophylaxe in der Behandlung des VUR als sicher effektiv, um eine Infektfreiheit zu gewährleisten und weitere Nierenschäden zu vermeiden (Brandström 2010, Craig 2009, RIVUR 2014). Sie sollte deshalb nach entsprechender Indikationsstellung insbesondere bei unseren kleinen Patienten und als die weniger invasive Methode genutzt werden. Dies gilt auch weiterhin – trotz der in unserer Studie dargelegten teils besseren „Heilungsraten“, welche sich hier primär auf das weitere Vorliegen eines VUR bezogen und lediglich sekundär auf den klinischen Verlauf.

Unserer Meinung nach sollte deshalb aktuell auch weiterhin die konservative Therapie der endoskopischen Antirefluxplastik in der Behandlung des VUR im Säuglings- und jungen Kleinkindalter vorgezogen werden.

## 5. Zusammenfassung

Der vesikoureterorenale Reflux kann zu Harnwegsinfektionen und unbehandelt vor allem bei Säuglingen schnell zu einer Urosepsis führen. Durch jede febrile Infektion können außerdem irreversible Nierenparenchymschäden entstehen, welche in einer Niereninsuffizienz münden können. Aufgrund dessen muss der VUR nach der Diagnosestellung vor allem bei den symptomatischen Patienten adäquat und rasch behandelt werden. Neben der konservativen Behandlung („watch and wait“ oder antibiotische Dauerprophylaxe) stehen invasive Verfahren (endoskopische Unterspritzung oder Ureterreimplantation) zur Verfügung. Trotz Leitlinien und Empfehlungen verschiedener Arbeitsgruppen müssen die Therapieentscheidungen in seltenen Fällen individuell getroffen werden.

Laut der Leitlinie der EUA sollten Kinder im ersten Lebensjahr, unabhängig vom Schweregrad des VUR und unabhängig von vorhandenen Symptomen oder bereits bestehenden Nierennarben, wegen der hohen Chance auf eine spontane Maturation immer mit einer antibiotischen Dauerprophylaxe behandelt werden. Für Patienten mit häufigen Durchbruchsinfektionen kann jedoch auch hier eine operative oder endoskopische Therapie indiziert sein.

Dabei sollten Patienten mit hochgradigem VUR eher operativ korrigiert werden. Eine Einigung über den genauen Operationszeitpunkt gibt es aktuell nicht.

Verglichen damit eignet sich die endoskopische Technik für niedriggradige Formen des VUR, insbesondere bei Patienten ohne Harnwegsinfektionen und ohne Nierenschäden.

Auch Kinder bis 5 Jahre sollten bei hochgradigem VUR zunächst antibiotisch behandelt werden. Die chirurgische Korrektur gilt hier jedoch als gleichwertige Alternative, insbesondere bei begleitenden Nierenauffälligkeiten.

Für asymptomatische Patienten ohne Nierenschäden und mit leichten Formen des VUR kann eine engmaschige Überwachung ohne Therapie sinnvoll sein. Für ältere Kinder ist die endoskopische Antirefluxplastik auch bei leichten Formen des VUR eine primäre Therapieoption.

Alternativ wird von einigen Autoren ein frühzeitiges Durchführen der invasiven Verfahren befürwortet, weshalb wir mit dieser Arbeit die Wirksamkeit der endoskopischen Antirefluxplastik in der Behandlung des VUR der Säuglinge und jungen Kleinkinder überprüfen wollten. Diese wurde als Refluxfreiheit definiert (Ausschluss VUR in einer MCU nach dem Eingriff).

Dafür wurden 53 Säuglinge und Kleinkinder bis einschließlich 15 Monate nachuntersucht, welche in der Cnopf'schen Kinderklinik in Nürnberg in den Jahren 2007-2012 wegen eines VUR mit der endoskopischen Antirefluxplastik (Unterspritzung) behandelt wurden. Außerdem wurden zwölf Kinder gleichen Alters mit Doppelnieren und Ureter duplex behandelt und deren Ergebnisse separat betrachtet.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem sekundären VUR, so z.B. Kinder mit posterioren Urethralklappen und Kinder mit Myelomeningocele.

Dabei wurde die Effektivität der endoskopischen Antirefluxplastik anhand der Refluxfreiheit nach der Behandlung dargelegt und in der genannten Altersklasse mit der zu erwartenden Spontanmaturation verglichen. Der klinische und diagnostische Verlauf wurde ebenfalls erhoben (z.B. HWI), die Parameter waren dabei aber nicht das primäre Beobachtungskriterium und nicht das zu vergleichende Merkmal.

Alle Patienten wurden in Allgemeinanästhesie mit der double-Hydrodistension-Implantationstechnik behandelt (meist mit Deflux®, ein Patient mit Vantris®).

Wir sahen in der Hauptgruppe 53 Kinder mit insgesamt 74 refluxiven ureterorenalen Einheiten. Anfänglich war die Verteilung des VUR 1,3%, 24,3%, 45,9%, 24,3% und 4,1% für die VUR Grade 1-5.

Im weiteren Verlauf führten wir bei 23 URE eine zweite Unterspritzung und bei 6 URE eine dritte Unterspritzung durch.

Am Ende unserer Beobachtung lag die Heilungsrate der endoskopischen ARP (definiert als Refluxfreiheit) bei 100% für den VUR Grad 1, bei 94% für den VUR Grad 2, bei 71% für den VUR Grad 3, bei 39% für den VUR Grad 4 und bei 33% für den VUR Grad 5.

Alle Schweregrade zusammengefasst waren nach einer Unterspritzung insgesamt 54% der URE refluxfrei, nach zwei Unterspritzungen weitere 12% und nach drei Unterspritzungen weitere 1%. Alles in allem konnten wir somit eine Heilungsrate von 67% erreichen.

Innerhalb unserer Untersuchung bewirkten wir mit der endoskopischen Antirefluxplastik eine signifikant bessere Wirksamkeit bei den Patienten mit niedriggradigen Formen des VUR (Grad 1-3) als bei den Patienten mit hochgradigen Formen (Grad 4-5). Für die Grade 1-3 zusammengefasst lag die Heilungsrate bei 69% nach einer Unterspritzung und 79% am Ende der Beobachtung (nach maximal drei Unterspritzungen) und für die Grade 4-5 bei 25% nach einer Unterspritzung und 38% zum Ende der Datenerhebung.

Anschließend an die eigenen Beobachtungen wurden unsere Heilungsraten mit den vorliegenden Daten zur Spontanheilung des VUR aus der Literatur verglichen. Dabei waren direkte Gegenüberstellungen sehr schwierig, da nur wenige und eher heterogene Daten für die genau von uns beobachtete Altersklasse vorlagen. Meist war dabei die unterschiedliche Auswertungsweise der einzelnen Studien das Problem, insbesondere in Bezug auf das Alter der Patienten und den Schweregrad des VUR.

In der gesonderten Betrachtung der Spontanmaturation des VUR der Säuglinge und sehr jungen Kleinkinder konnten wir deshalb nur zu wenigen Studien einen direkten Vergleich herstellen. Dabei waren unsere durch die endoskopische Antirefluxplastik erreichten Heilungsraten in den meisten Gegenüberstellungen rein zahlenmäßig etwas besser als die Daten zur Spontanheilung (besser im Sinne einer zeitlich früheren Refluxfreiheit), meist allerdings ohne Signifikanz.

Hierbei muss bei den gewiss guten Ergebnissen jedoch die Invasivität des Verfahrens berücksichtigt werden. Steht eine konservative Therapie zur Verfügung (Infektionsprophylaxe) sollte bei unserem Patientengut und nahezu gleichen oder kaum besseren Ergebnissen einer anderen Behandlung die weniger in den Organismus eingreifende Methode gewählt werden. Die langfristigen Komplikationen der Unterspritzung sind im Moment außerdem noch nicht komplett überschaubar.

Nur aufgrund einer möglicherweise (leicht) besseren Heilungsrate des VUR (welches hier als Refluxfreiheit gesehen wurde) kann deshalb keine endgültige Bewertung oder neue Behandlungsempfehlung für den VUR der Säuglinge und jungen Kleinkinder abgegeben werden.

Hilfreich für eine individuelle Behandlungsstrategie wären ergänzende Studien, insbesondere mit einer weiterführenden und strukturierten Unterteilung der Beobachtungsgruppen (Alter und Geschlecht der Patienten). Die „Heilung“ und das Behandlungsergebnis sollten außerdem

hinsichtlich klinischer Verlaufparameter weiter untersucht werden, insbesondere gilt dies für das Auftreten (rezidivierender) febriler HWI nach der endoskopischen Antirefluxplastik, für die Nierenfunktion und für die Progredienz von Nierenparenchymschäden.

Vorerst sind wir deshalb weiterhin der Meinung, Kinder mit einem VUR im ersten Lebensjahr konservativ zu behandeln, welches dem aktuellen Stand der Leitlinien entspricht. Zweifellos kann für einige Kinder im Individualfall eine andere Therapieoption sinnvoll sein, z.B. bei rezidivierenden Durchbruchsinfektionen (trotz Präparatewechsel) oder Non-Compliance der Eltern.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Afshar K, Papanikolaou F, Malek R, Bagli D, Pippi-Salle JL, Khoury A. Vesicoureteral reflux and complete ureteral duplication. Conservative or surgical management? J Urol 2005; 173: 1725-1727.
2. Akin Y, Gulmez H, Güntekin E, Baykara M, Yucel S. Retrospective study of endoscopic treatment in children with primary vesicoureteral reflux and multivariate analysis of factors for failure. Scand J Urol 2014; 16: 1-6.
3. Atwell JD, Cook PL, Strong L et al. The interrelationship between vesicoureteric reflux, trigonal abnormalities and a bifid pelvicalyceal collecting system: a family study. Br J Urol 1977; 42: 97-107.
4. AWMF-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Röntgengesellschaft. Erstellt 2001, aktualisiert 2013. Harntransportstörung- Bildgebende Diagnostik.
5. Becker F. Embryologie, Organogenese und Anomalien des Urogenitaltraktes. In: Steffens J, Siemer S. Häufige urologische Erkrankungen im Kindesalter. Grundlagen 1. Steinkopff Verlag. 2007. 2. Auflage.
6. Beetz R, Bachmann H, Gattermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, Naber KG, Rascher W, Scholz H, Thüroff JW, Vahlensieck W, Westenfelder M. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter: Konsensusempfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Prophylaxe. Urologe 2007; 46: 112-123.
7. Beetz R, Bökenkamp A, Brandis M, Hoyer P, John U, Kemper MJ, Kirschstein M, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J, Müller-Wiefel DE, Rascher W. APN-Konsensusgruppe. Diagnostik bei konnatalen Dilatationen der Harnwege. Urologe A 2001; 40: 495-509.
8. Benoit RM, Peele PB, Cannon GM Jr, Docimo SG. The cost-effectiveness of dextranomer/hyaluronic acid copolymer for the management of vesicoureteral reflux. 2. Reflux correction at the time of diagnosis as a substitute for traditional management. J Urol. 2006; 176: 2649-53.
9. Beyer HJ, Hofmann V, Brettschneider D. Das Miktionssonourogramm: Eine neue Möglichkeit der Erfassung des vesikorenenal Refluxes im Kindesalter. Ultraschall 1985; 6: 182-188.
10. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. Postgrad Med J 2006; 82: 31-35.
11. Bogaert GA, Slabbaert K. Vesicoureteral Reflux. Eur Urol Suppl 2012; 1: 16-24.
12. Bomalaski MD, Hirschl RB, Bloom A. Vesicoureteral reflux and ureteropelvic junction obstruction: association, treatment options and outcome. J Urol 1997; 157: 969-974.
13. Bonnin F, Lottmann HN, Sauty L, Garel C, Archambaud F, Baudouin V, El Ghoneimi A, Loirat C, Bok BD, Aigrain Y. Scintigraphic screening for renal damage in siblings of children with symptomatic primary vesicoureteric reflux. BJU International 2001; 87: 463-466.
14. Brandström P. The Swedish Reflux Study 2010. Geson Hylte Tryck Verlag, Göteborg, Sweden.
15. Brophy M, Austin P, Yan Yan, Coplen D. Vesicoureteral reflux and clinical outcomes in infants with prenatally detected hydronephrosis. J Urol 2002; 168: 1716-1719.



16. Caione P, Ciofeha G, Collura G, Morano S, Capozza N. Renal damage in vesicoureteric reflux. *BJU International* 2004; 93: 591-595.
17. Caldamone AA, Diamond DA. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol* 2001; 165: 2224-2227.
18. Capozza N, Caione P. Dextranomer/hyaluronic acid copolymer implantation for vesico-ureteral reflux: a randomized comparison with antibiotic prophylaxis. *J Pediatr* 2002; 140: 230-234.
19. Capozza N, Lais A, Matarazzo E, Nappo S, Patricolo M, Caione P. Treatment of vesico-ureteric reflux: a new algorithm based on parental preference. *BJU International*. 2003; 92: 285-288.
20. Capozza N, Lais A, Nappo S, Caione P. The role of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a 17-year experience. *J Urol* 2004; 172: 1626-1628.
21. Chand DN, Rhoades T, Poe S, Kraus S, Strife F. Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003; 170: 1548-1550.
22. Cerwinka W, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistension classification of the ureter and the double HIT method to correct vesicoureterorenal reflux. *Arch Esp Urol* 2008; 61: 882-887.
23. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *J Urol* 2002; 167:1443-1445.
24. Christen S, Mendoza M, Gobet R, Bode P, Weber D. Late ureteral obstruction after injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *Urol* 2014; 83: 920-922.
25. Cohnen M, Jung G, Fritz B, Saleh A, Fürst G, Mödder U, Müller-Mattheis V. Moderne bildgebende Verfahren: MR-Urographie. *Urologe* 2002; 41: 542-547.
26. Connolly P, Treves ST, Connolly S, Zurakowski DN, Share J, Bar-Sever Z, Mitchell K, Bauer S. Vesicoureteral reflux in children: Incidence and severity in siblings. *J Urol* 1997; 157: 2287-2290.
27. Cooper CS, Chung BI, Kirsch AJ, Canning DA, Snyder HM 3rd. The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2000; 163: 269-272.
28. Craig JC, Knight J, Sureshkumar P, Lam A, Onikul E, Roy P. Vesicoureteral reflux and timing of micturating cystourethrography after urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1997 76: 275-277.
29. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, Hodson EM, Carapetis JR, Cranswick NE, Smith G, Irwig LM, Caldwell PH, Hamilton S, Roy LP. Antibiotic Prophylaxis and Recurrent Urinary Tract Infection in Children. *N Engl J Med* 2009; 361: 1748-1759.
30. Dalirani R, Mahyar A, Sharifian M, Mohkam M, Esfandiar N, Ghehsareh Ardestani A. The value of direct radionuclide cystography in the detection of vesicoureteral reflux in children with normal voiding cystourethrography. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 2341-2345.
31. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol* 2008; 38: 54-63.
32. Darge K, Dütting T, Zieger B, Möhring K, Rohrschneider W, Tröger J. Diagnostik des vesikoureteralen Refluxes mit der echoverstärkten Miktionsurosonographie. *Radiologe* 1998; 38: 405-409.

33. Darge K, Riedmiller H. Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol* 2004; 22: 88-95.
34. Dawrant MJ, Mohanan N, Puri P. Endoscopic treatment for high grade vesicoureteral reflux in infants. *J Urol*. 2006; 176: 1847-1850.
35. Diamond DA, Caldamone AA. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes: Preliminary results. *J Urol* 1999; 162: 1185-1188.
36. Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, Sloane R, Gulati S, de Campo JF. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 465-471.
37. Doganis D, Mavrikou M, Delis D, Stamoyannou L, Siafas K, Sinaniotis K. Timing of voiding cystourethrography in infants with first time urinary infection. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 319-322.
38. Edwards DN, Normand IC, Prescod N, Smellie JM. Disappearance of vesicoureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children. *Brit Med Journal* 1977; 2: 285-288.
39. Elder JS. Guidelines for consideration for surgical repair of vesicoureteral reflux. *Curr Opin Urol* 2000; 10: 579-585.
40. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, Cendron M, Greenfield S, Hurwitz R, Kirsch A, Koyle MA, Pope J, Shapiro E. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*. 2006; 175: 716-722.
41. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr, Ewalt DH, Hawtrey CE, Hurwitz RS, Parrott TS, Snyder HM 3rd, Weiss RA, Woolf SH, Hasselblad V. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 1997; 157: 1846-1851.
42. Esbjörner E, Hansson S, Jakobsson B. Management of children with dilating vesicoureteric reflux in Sweden. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 37-42.
43. Estrada CR, Passerotti CC, Graham DA, Peters CA, Bauer SB, Diamond DA, Cilento BG, Borer JG, Cendron M, Nelson CP, Lee RS, Zhou J, Retik AB, Nguyen HT. Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: Results from 2462 children. *J Urol* 2009; 182: 1535-1541.
44. Fetting J, Colarinha P, Fischer S, Hahn K, Porn U, Frökier J, Gordon I, Kabasakal L, Mann M, Mitjavila M, Olivier P, Piepsz A, Roca I, Sixt R, van Velzen J. Autoren der EANM-Leitlinie. Empfehlungen zur Durchführung der direkten Radionuklid-Zystographie bei Kindern. 2000, 2007.
45. Fukui S, Watanabe M, Yoshino K. Intrarenal reflux in primary vesicoureteral reflux. *Int J Urol* 2013; 20: 631-636.
46. Garin EH, Olavarria F, Garcia Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006; 117: 626-632.
47. Godley ML, Desai D, Yeung CK, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley PG. The relationship between early renal status, and the resolution of vesico-ureteric reflux and bladder function at 16 months. *BJU International* 2001; 87: 457-462.
48. Goldman M, Bistritzer T, Tifha Horne, I Zoareft, Aladjem M. The etiology of renal scars in infants with pyelonephritis and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 385-388.

49. Goldraich NP, Goldraich IH. Update on dimercaptosuccinic acid renal scanning in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 221-226.
50. Gough DCS. Vesicoureteral reflux-Surgical treatment. In: *Pediatric surgery and urology: Long term outcomes*. Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand PDE, Howard ER. Kapitel 42c. London: WB Saunders Company LTD 1998.
51. Grazioli S, Parvex P, Merlini L, Combescure C, Girardin E. Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1687-1692.
52. Greenfield S, Manyan NG, Wan J. Resolution rates of low grade vesicoureteral reflux stratified by patient age at presentation. *J Urol* 1997; 157: 1410-1413.
53. Gregoir W, Schulman CC. Extravesical antirefluxplasty (author's transl). *Urologe A* 1977; 16: 124-127.
54. Häcker FM, Frech-Dörfler M, von Rotz M, Rudin C. Endoscopic hyaluronic acid/dextranomer gel implantation is effective as first-line treatment of vesicoureteral reflux (VUR) in children: a single centre experience. *Eur J Pediatr Surg* 2011; 21: 299-303.
55. Haferkamp A, Dörsam J, Möhring K, Staehler G. Ergebnisse der endoskopischen Refluxtherapie mit bovinem Kollagen. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 774-777.
56. Haferkamp A, Möhring K, Staehler G, Dörsam J. Pitfalls of repeat subureteral bovine collagen injections for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2000; 163: 1919-1921.
57. Hafez AT, McLorie G, Bagli D, Khoury A. Analysis of trends on serial ultrasound for high grade neonatal hydronephrosis. *J Urol* 2002; 168: 1518-1521.
58. Hagerty JA, Maizels M, Cheng EY. The PIC Cystogram: Its place in the treatment algorithm of recurrent febrile utis. *Advances in Urology* 2008, Article ID 763620, 4 pages.
59. Hahn K, Pfluger T, Franzius C. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). Nierenfunktionsszintigraphie mit und ohne Furosemidbelastung bei Kindern und Erwachsenen. Stand: 4/2013-AWMF-Registernummer: 031-042.
60. Hansson S, Bollgren I, Esbjörner E, Jakobsson B, Marild S. Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. *Acta Paediatr* 1999; 88: 270-274.
61. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, Sixt R, Stokland E, Wennerström M, Jodal U. Dimercaptosuccinic acid scintigraphy for infants with urinary tract infection. *J Urol* 2004; 172, 1071-1074.
62. Heidenreich A, Enver Ö, Becker T, Haupt G. Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. *World J Urol* 2004; 22: 96-106.
63. Heikel PE, Parkkulainen KV. Vesico-ureteric reflux in children. A classification and results of conservative treatment. *Ann Radiol* 1966; 9: 37-40.
64. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara HN, Kasuga K, Ishihara Y, Kotsuji F, Mayumi M. Vesicoureteral reflux in male and female neonates as detected by voiding ultrasonography. *Kidney International* 1999; 55: 1486-1490.
65. Hofmann V, Beyer HJ. Der diagnostische Stellenwert der Sonographie beim vesikoureteralen Reflux im Säuglings- und Kindesalter. *Msschr Kinderheilk* 1985; 133: 834-839.
66. Hollowell J. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 168: 2138-2141.

67. Holmdahl G, Brandström P, Läckgren G, Sillén U, Stokland E, Jodal U, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children, II: vesicoureteral reflux outcome. *J Urol* 2010; 184: 280-285.
68. Houle A, Cheikhelard A, Barrieras DN, Rivest M, Gaudreault V. Impact of early screening for reflux in siblings on the detection of renal damage. *BJU International* 2004; 94: 123-125.
69. Hubertus J, Plieninger S, Martinovic V, Heinrich M, Schuster T, Bürst M, Schröder A, Beetz R, Dietz HG, Stehr M. Children and adolescents with ureteropelvic junction obstruction: is an additional voiding cystourethrogram necessary? Results of a multicenter study. *World J Urol.* 2013; 31: 683-7.
70. Hunziker M, Mohanan N, Puri P. Dextranomer/hyaluronic acid endoscopic injection is effective in the treatment of intermediate and high grade vesicoureteral reflux in patients with complete duplex systems. *J Urol* 2013; 189: 1876-8181.
71. IRS/International Reflux Study Committee. No authors listed. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics* 1981; 67: 392-400.
72. Ismaili K, Hall M, Piepsz A, Wissing K, Collier F, Schulman C, Avni F. Primary vesicoureteral reflux detected in neonates with a history of fetal renal pelvis dilatation: A prospective clinical and imaging study. *J Pediatr* 2006; 148: 222-227.
73. Jakobsson B, Esbjörner E, Hansson S. On behalf of the Swedish Pediatric Nephrology Association. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999; 104: 222-226.
74. Jacobson SH, Hansson S, Jakobsson B. Vesicoureteric reflux: occurrence and long term risks. *Acta Paediatr* 1999; 431: 22-30.
75. Kalisvaart JF, Scherz HC, Cuda S, Kaye JD, Kirsch AJ. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after double HIT endoscopic treatment for primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 359-365.
76. Kirlum HJ, Stehr M, Dietz HG. Late obstruction after subureteral collagen injection. *Eur J Pediatr Surg.* 2006; 16: 133-134.
77. Kirsch AJ, Arlen AM, Läckgren G. Current trends in dextranomer hyaluronic Acid copolymer (deflux) injection technique for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Urol* 2014; 84: 462-468.
78. Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. The modified STING-procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004; 171: 2413-2416.
79. Kobelt G, Canning DA, Hensle TW, et al. The cost-effectiveness of endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2003; 169: 1480-1485.
80. Knudson MJ, Austin JC, McMillan ZM, Hawtrey CE, Cooper CS. Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 2007; 178: 1684-1688.
81. Kriz W. Niere und ableitende Harnwege. In: Benninghoff D. *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen.* Band 2: Kapitel 13.2. Urban & Schwarzenberg. 15. Auflage. 1994.
82. Läckgren G, Wahlin N, Skoldenberg E, Stenberg A. Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J Urol* 2001; 166: 1887-1892.

83. Lebowitz RL, Olbing HN, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *Pediatr Radiol* 1985; 15: 105-109.
84. Lee RS, Cendron M, Kinnamon DD, Nguyen HT. Antenatal hydronephrosis as a predictor of postnatal outcome: a meta-analysis. *Pediatrics* 2006;118:586-593.
85. Lee EK, Gatti JM, Demarco RT, Murphy JP. Long-term followup of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup. *J Urol* 2009; 181: 1869-1874.
86. Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol* 1969; 102: 504-509.
87. Mackie G, Awang H, Douglas Stephens F. The ureteric orifice: The embryologic key to radiologic status of duplex kidneys. *J Pediatr Surg*; 1975; 10: 473-481.
88. Mantadakis E, Vouloumanou EK, Georgantzi GG, Tsalkidis A, Chatzimichael A, Falagas ME. Acute Tc-99m DMSA Scan for identifying dilating vesicoureteral reflux in children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2011, 128, Number 1.
89. Martin AD, Iqbal MW, Sprague BM, Diaz M, Rushton HG, Peters CA, Majd M, Pohl HG. Most infants with dilating vesicoureteral reflux can be treated nonoperatively. *J Urol* 2014; 191: 1620-1626.
90. Matouschek E. Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection. *Urologe A*. 1981; 20: 263-264.
91. Mattoo TK. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 348-354.
92. Mazzone L, Gobet R, González R, Zweifel N, Weber DM. Ureteral obstruction following injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: an infrequent but relevant complication. *J Pediatr Urol* 2012; 8: 514-519.
93. Menezes MN, Puri P. The role of endoscopic treatment in the management of grade v primary vesicoureteral reflux. *Eur Urol* 2007; 52: 1505-1509.
94. Mingin G, Nguyen HAT, Baskin LS. Abnormal dimercaptosuccinic acid scans predict an increased risk of breakthrough infection in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172: 1075-1077.
95. Mohanan N, Colhoun E, Puri P. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2008; 180: 1635-1638.
96. Moliterno JA, Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. *J Pediatr Urol* 2008; 4: 221-228.
97. Montini G, Hewitt I. Urinary tract infections: to prophylaxis or not to prophylaxis? *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1605-1609.
98. Montini G, Rigon L, Zucchetta P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, Cecchin D, Pavanello L, Molinari PP, Maschio F, Zanchetta S, Cassar W, Casadio L, Crivellaro C, Fortunati P, Corsini A, Calderan A, Comacchio S, Tommasi L, Hewitt IK, Da Dalt L, Zacchello G, Dall'Amico R. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics* 2008; 122: 1064-1071.
99. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile Urinary Tract Infections in Children. *N Engl J Med* 2011; 365: 239-250.
100. Najmaldin A, Burge DM, Atwell JD. Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. *J Ped Surg* 1990; 25: 387-390.

101. Nevéus T, Brandström P, Linnér T, Jodal U, Hansson S. Parental experiences and preferences regarding the treatment of vesicoureteral reflux. *Scand J Urol Nephrol*. 2012; 46: 26-30.
102. Nseyo U, Mancini JG, Wiener JS. Symptomatic bilateral delayed partial ureteral obstruction after bilateral endoscopic correction of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid polymer. *Urol* 2013; 81: 184-187.
103. O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J* 1984; 289: 7-9.
104. Oh MM, Jin MH, Bae JH et al: The role of vesicoureteral reflux in acute renal cortical scintigraphic lesion and ultimate scar formation. *J Urol* 2008; 180: 2167-2170.
105. Parekh DN, Pope J, Adams M, Brock J. Outcome of sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 167: 283-284.
106. Perez-Brayfield M, Kirsch AJ, Hensle TW, Koyle MA, Furness P, Scherz HC. Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172: 1614-1616.
107. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008; 121: 1489-1494.
108. Peters CA, Rushton HG. Vesicoureteral Reflux Associated Renal Damage: Congenital reflux nephropathy and acquired Renal Scarring. *J Urol* 2010a; 184: 265-273.
109. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr, Copp HL, Elder JS, Hudson RG, Khoury AE, Lorenzo AJ, Pohl HG, Shapiro E, Snodgrass WT, Diaz M. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*. 2010b; 184: 1134-1144.
110. Phan V, Traubici J, Hershenfield B, Stephens D, Rosenblum N, Geary D. Vesicoureteral reflux in infants with isolated antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1224-1228.
111. Piepsz A, Colarinha P, Gordon I, K. Hahn K, Olivier P, Roca I, Sixt R, van Velzen J. Autoren der EANM-Leitlinie. Empfehlungen zur Durchführung der DMSA-Szintigraphie bei Kindern. 1999, 2007.
112. Pirker M, Mohanan N, Colhoun E, Barton DN, Green A, Puri P. Familial Vesicoureteral Reflux: Influence of sex on prevalence and expression. *J Urol* 2006; 176: 1776-1780.
113. Politano VA, Leadbetter WF. An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 2002; 167: 1415-1421. (Reprinted from *J Urol* 1958; 79: 932-941).
114. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal Dimercaptosuccinic Acid Scintigraphy Makes Voiding Cystourethrography Unnecessary after Urinary Tract Infection. *J Ped* 2007; 151: 581-584.
115. Privett JT, Jeans WD, Roylance J. The incidence and importance of renal duplication. *Clin Radiol* 1976; 27: 521-530.
116. Puri P, Mohanan N, Menezes M, Colhoun E. Endoscopic treatment of moderate and high grade vesicoureteral reflux in infants using dextranomer/hyaluronic acid. *J Urol* 2007; 178: 1714-1716.
117. Puri P, Cascio S, Lakshmandass G, Colhoun E. Urinary tract infections and renal damage in sibling vesicoureteral reflux. *J Urol* 1998; 160: 1028-1030.

118. Puri P, Pirker M, Mohanan N, Dawrant M, Dass L, Colhoun E. Subureteral dextranomer/hyaluronic acid copolymer as first-line treatment in the management of the high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2006; 176: 1856-1860.
119. Putz R, Pabst R. Beckenorgane und Retroperitoneum. In: Sobotta-Anatomie des Menschen. Urban und Fischer Verlag. 22. Auflage. 2007.
120. Riccabona M, Fotter R. Moderne Bildgebung beim Harnwegsinfekt im Kindesalter. *Radiologe* 2005; 45: 1078-1084.
121. Riedmiller H, Beetz R. Vesikoureteraler Reflux. In: Stein R, Beetz R, Thüroff JW. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. Kapitel 28. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 3. Auflage. 2011.
122. Riedmiller H, Riedmiller RL, Jacobi GH, Hohenfellner R. Therapie des vesikorenenalen Refluxes im Kindesalter. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; 108: 1522-1524.
123. RIVUR Trial Investigators: Hoberman A, Greenfield SP, Mattoo TK, Keren R, Mathews R, Pohl HG, Kropp BP, Skoog SJ, Nelson CP, Moxey-Mims M, Chesney RW, Carpenter MA, Austin J, Bartosh SM, Bell L, Bellah R, Bhatnagar S, Brewer ED, Canning D, Carpenter MA, Cheng EY, Chesney RW, Decter R, DeFoor WR Jr, Docimo SG, Fathallah-Shaykh S, Fisher B, Fivush B, Gerson AC, Greenfield SP, Hickey R, Hoberman A, Ivanova A, Keren R, Kropp BP, Mathews R, Mattoo TK, McLorie G, McMahon DR, Moxey-Mims M, Nadkarni M, Nelson CP, Phillipi CA, Pohl HG, Queen MA, Renwick A, Rushton H Jr, Shaikh N, Shaw K, Skoog SJ, Wang MH, Waz W, Zaoutis L, Zaoutis T, Zhaung H, Clevenger S, DeBerardinis R, Denlinger J, Drew W, Duby R, Falk T, Fried AJ, Garrett B, Haralam MA, Jennings J, Kaufman J, Kearney D, Klipner K, Kuchler A, Lehman K, Lubianski T, Meyer S, Meyer T, Mirick A, Moyer SC, Parker A, Peschansky L, Powell L, Reed M, Rosoklija I, Sprague BM, Tremont K, Triplett L, Weems K, Wettengel KB, Youssefi R, Chow JS, Majd M, Zerlin MJ, Ziessman HA, Bukowski TP, Primack WA, Sutherland RW, Green M, Barbadora K, Schwartz GJ, Maier PS, Iltis AS, Keane V, Peters CA, Roecker EB, Slaughenhaupt B, Trachtman H. Antimicrobial Prophylaxis for Children with Vesicoureteral Reflux. *N Engl J Med* 2014; 370: 2367- 2376.
124. Rösch WH, Geyer V. Vesikoureterale Refluxerkrankung-Diagnostik und Therapie. *Urologe* 2011; 50: 725-734.
125. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, Raymond F, Grellier A, Hazart I, de Parscau L, Salomon R, Champion G, Leroy V, Guignonis V, Siret D, Palcoux JB, Taque S, Lemoigne A, Nguyen JM, Guyot C. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol* 2008; 179: 674-679.
126. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics* 2010; 125: 1010-1019.
127. Rübgen I, Goepel M, Van Gool JD. Nicht neurogene Blasenfunktionsstörungen und vesikoureteraler Reflux bei Kindern. *Urologe* 2011; 50: 551-556.
128. Rubenwolf PC, Ebert AK, Ruemmele P, Rösch WH. Delayed-onset ureteral obstruction after endoscopic dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a case series. *Urol* 2013; 81: 659-662.
129. Sadler TW. Urogenitalsystem. Medizinische Embryologie. Kapitel 15. Stuttgart: Thieme Verlag. 10. Auflage. 2003.



130. Sargent MA. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol* 2000; 30: 587-593.
131. Schwab CW, Wu H, Selman H, Smith GHH, Snyder HM, Canning DA. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: A 15-year perspective. *J Urol* 2002; 168: 2594-2599.
132. Şencan A, Yildirim H, Ozkan KU, Uçan B, Hoşgör M. Open ureteroneocystostomy after failed endoscopic injection with three different bulking agents for the treatment of vesicoureteral reflux, *J Pediatr Surg* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.04.012>.
133. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 126: 1084-1091.
134. Sillen U. Vesicoureteral reflux in infants. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 355-3.
135. Sillen U, Brandström P, Jodal U, Holmdahl G, Sandin A, Sjöberg I, Hansson S. The Swedish Reflux Trial in Children V: Bladder Dysfunction. *J Urol* 2010; 184: 298-304.
136. Silva JMP, Santos Diniz JS, Marino VSP, Lima EM, Cardoso LSB, Oliveira ES. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 981-988.
137. Sjöström S, Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004; 172: 694-699.
138. Skoog SJ, Peters CA, Arant Jr BS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report: clinical practice guidelines for screening siblings of children with vesicoureteral reflux and neonates/infants with prenatal hydronephrosis. *J Urol* 2010; 184: 1145-51.
139. Smellie JM(a), Barratt TM, Chantler C, Gordon I, Prescod NP, Ransley PG, Woolf AS. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1329-1333.
140. Smellie JM(b), Jodal U, Lax H, Möbius TT, Hirche H, Olbing H; Writing Committee, International Reflux Study in Children (European Branch). Outcome at 10 years of severe vesicoureteric reflux managed medically: Report of the International Reflux Study in Children. *J Pediatr* 2001; 139: 656-63.
141. Smellie JM, Normand I, Katz G. Children with urinary infection: A comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney International* 1981; 20: 717-722.
142. Snodgrass WT. Obstruction of a dysmorphic ureter following dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 2004; 171: 395-396.
143. Soccorso G, Moss G, Roberts J, Godbole P. Infantile urinary tract infection and timing of micturating cystourethrogram. *J Pediatr Urol* 2010; 6: 582-584.
144. Soylu A, Kasap Demir B, Türkmen M, Bekem Ö, Saygı M, Çakmakçı H, Kavukçu S. Predictors of renal scar in children with urinary infection and vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2227-2232.
145. Sparks S, Decambre M, Christman M, Kaplan G, Holmes N. Salvage ureteral reimplantation after failure of dextranomer/hyaluronic acid injection. *J Urol* 2011; 186: 257-260.
146. Steffens J, Langen PH, Haben B, Hiebl R, Steffens L, Polsky MS. Politano-Leadbetter ureteroneocystostomy. *Urol Int* 2000; 65: 9-14.
147. Stehr M. Kinderurologie. In: Von Schweinitz (Hg.). *Kinderchirurgie-Basiswissen und Praxis*. Kapitel 7. S. 158. München: Zuckschwerdt Verlag 2008.



148. Stehr M. Vesicoureterorenenaler Reflux. In: Dietz HG, Schuster T, Stehr M. Operative Eingriffe in der Kinderurologie-Ein Kompendium. S. 52. München: Urban und Vogel 2001.
149. Stehr M, Schuster T, Pepperl S, Wallner CP, Dietz HG. Ureterocystoneostomy (UCN) and subureteral collagen injection (SCIN): Combined one-stage correction of high-grade bilateral vesicoureteral reflux (VUR) in Children. *Eur J Pediatr Surg* 2004; 14: 45-50.
150. Stein R, Thüroff JW. Vesikoureteraler und vesikorenenaler Reflux. In: Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W. Facharztwissen Urologie-Differenzierte Diagnostik und Therapie. Kapitel 29. Heidelberg: Springer Verlag. 2. Auflage. 2010.
151. Stredele RJ, Dietz HG, Stehr M. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: comparison of different bulking agents. *J Pediatr Urol*. 2013; 9: 71-76.
152. Sweeney B, Cascio S, Velayudham M, Puri P. Reflux nephropathy in infancy: a comparison of infants presenting with and without urinary tract infection. *J Urol* 2001; 166: 648-650.
153. Swerkersson S, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Relationship Among Vesicoureteral Reflux, Urinary Tract Infection and Renal Damage in Children. *J Urol* 2007; 178: 647-651.
154. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJ, Radmayr C, Stein R, Dogan S; European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*. 2012; 62: 534-542.
155. Van den Abbeele A, Treves ST, Lebowitz R, Bauer S, Davis R, Retik A, Colodny A. Vesicoureteral reflux in asymptomatic siblings of patients with known reflux: Radionuclide Cystography. *Pediatrics* 1987; 79: 147-153.
156. Vandersteen DR, Routh JC, Kirsch AJ, Scherz HC, Ritchey ML, Shapiro E, Wolpert JJ, Pfefferle H, Reinberg Y. Postoperativ ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 2006; 176: 1593-1595.
157. Wan J, Greenfield S, Manyan NG, Zerlin M, Ritchey M, Bloom D. Sibling reflux: A dual center retrospective study. *J Urol* 1996; 156: 677-679.
158. Wartenberg H. Entwicklung der Harn- und Geschlechtsorgane. In: Benninghoff D. Anatomie. Makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Band 2: Kapitel 13.1. Urban & Schwarzenberg. 15. 1994.
159. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 879-883.
160. Wennerström M, Hansson S, Jodal U, Stokland E. Primary and acquired renal scarring in boys and girls with urinary tract infection. *J Pediatr* 2000; 136: 30-34.
161. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteric reflux: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Dis Child* 2003; 88: 688-694.
162. Wicher C, Hadley D, Ludlow D, Oottamasathien S, Wallis MC, deVries C, Snow BW, Cartwright PC. 250 consecutive unilateral extravesical ureteral reimplantations in an outpatient setting. *J Urol* 2010; 184: 311-314.
163. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG. The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *Br J Urol*. 1997; 80: 319-327.

164. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006 Sep; 176: 1152-1156.
165. Zerati Filho M, Calado AA, Barroso U Jr, Amaro JL. Spontaneous Resolution Rates of Vesicoureteral Reflux in Brazilian Children: A 30-Year Experience. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 204-212.
166. Ziesel C, Frees S, Thüroff JW, Stein R. Therapieoptionen beim primären vesikoureteralen Reflux- Endoskopie vs. offen-chirurgische Verfahren. *Urologe* 2012; 51: 352-356.
167. Zöller G. Vesikorenaler Reflux. Bremen: Uni-Med 2005.
168. Zöller G, Radmayr C, Schwentner C, Persson de Geeter C, Stein R, Ringert RH. Vesikorenaler Reflux im Kindesalter. *Urologe A* 2006; 45: 229-234.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ARP	Antirefluxplastik
AUA	American Urological Association
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure/2,3-Dimercaptosuccinylsäure
DN	Doppelnieren
EAU	European Association of Urology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HIT	Hydrodistension-Implantationstechnik
HN	Hydronephrose
HTS	Harntransportstörung
HWI	Harnwegsinfektion/en
IRR	Intrarenaler Reflux
KM	Kontrastmittel
M.	Musculus
MAG	Mercaptoacetyltriglycin
MCU	Miktionszysturethrographie
mSv	Milli-Sievert
MU	Megaureter
MUS	Miktionsurosonographie
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
PIC	Positioning Instillation of Contrast
PN	Pyelonephritis
RN	Refluxnephropathie
S.	Siehe
STING	Subureterale Teflon Injektion
Tc	Technetium
UCN	Ureterocystoneostomie
URE	Ureterorenale Einheit/en
VUR	Vesikoureterorentaler Reflux
Z.B.	Zum Beispiel

## 8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Entwicklung der Kloake, des Sinus urogenitalis und Verlagerung des Wolff'schen Gangs und des Ureters, von Wartenberg aus Benninghoff (1994)
- Abbildung 2: Anatomie der Harnblase von ventral, von Putz/Pabst aus Sobotta (2007)
- Abbildung 3: Anordnung der Muskulatur des Trigonum vesicae, von Kriz aus Benninghoff (1994)
- Abbildung 4: Darstellung der Ostienkonfiguration nach Lyon et al. (1969), von Stein aus Schmelz/Sparwasser/Weidner (2010)
- Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung der Schweregrade des VUR nach Heikel und Parkkulainen (1966)
- Abbildung 6: Klassifikation des VUR aus Lebowitz et al. (1985), International Reflux Study Group
- Abbildung 7: Beispiele für einen VUR: links VUR Grad 2 beidseits, rechts VUR Grad 2 und Grad 4 (mit Ballonierung der Vorhaut bei Miktions)
- Abbildung 8: Links die normale, konvexe Papillenanordnung, rechts die "Compound-Papille", aus Blumenthal (2006)
- Abbildung 9: Hochgradiger VUR mit intrarenalem Reflux bei Doppelnieren rechts mit Ureterfissus
- Abbildung 10: Einteilung des VUR in der MUS, von Beyer/Hofmann (1985)
- Abbildung 11: Direkte Nuklid-MCU bei bilateralem VUR, von Darge/Riedmiller (2004)
- Abbildung 12: Die modifizierte STING-Prozedur: Injektion des Depots in die Hinterwand des Ureters, aus Kirsch et al. (2004)
- Abbildung 13: Die Injektionsstellen der STING (1), der HIT (2) und der double-HIT (2 und 3), aus Kirsch et al. (2014)
- Abbildung 14: Die Original-Technik von Politano-Leadbetter (1958)
- Abbildung 15: Zusammenfassung der gängigen OP-Methoden der Ureterocystoneostomie, von Gough aus Stringer (1998)
- Abbildung 16: Geschlechtsverteilung der behandelten Kinder
- Abbildung 17: Seitverteilung des VUR zu Beginn der Behandlung
- Abbildung 18: Grund der Erstvorstellung
- Abbildung 19: Grad der Hydronephrose bei Erstvorstellung
- Abbildung 20: Zusätzliche sonographische Befunde bei Erstvorstellung
- Abbildung 21: Relative Partialfunktionen der renalen Einzelsysteme bei der ersten Szintigraphie
- Abbildung 22: Darstellung der Abflussverhältnisse bei der ersten MAG3-Szintigraphie
- Abbildung 23: Schweregrad des VUR aller Einzelsysteme zu Beginn der Behandlung
- Abbildung 24: Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung, Aufteilung in bi- und unilateral, prozentual
- Abbildung 25: Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung, zusammengefasst in niedrig- und hochgradigen VUR mit Seitverteilung
- Abbildung 26: Schweregrad des VUR nach der ersten Unterspritzung
- Abbildung 27: Schweregrad des VUR nach der ersten Unterspritzung, prozentual
- Abbildung 28: Schweregrad des VUR vor und nach der ersten Unterspritzung
- Abbildung 29: Refluxfreiheit/persistierender VUR der bilateral erkrankten Kinder nach der ersten Unterspritzung mit Seitverteilung

- Abbildung 30: Heilungsrate nach einer Unterspritzung, ausgehend vom Schweregrad des VUR (niedrig-/hochgradig) zu Beginn der Behandlung
- Abbildung 31: Schweregrad des VUR vor der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung
- Abbildung 32: Schweregrad des VUR vor der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung, prozentual
- Abbildung 33: Schweregrad des VUR nach der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung
- Abbildung 34: Schweregrad des VUR nach der zweiten Unterspritzung mit Seitverteilung, prozentual
- Abbildung 35: Schweregrad des VUR vor und nach der zweiten Unterspritzung
- Abbildung 36: Schweregrad des VUR vor und nach der dritten Unterspritzung
- Abbildung 37: Zusammenfassende Darstellung der Gesamtheilungsrate nach einer, zwei, drei Unterspritzungen, unabhängig vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung
- Abbildung 38: Zusammenfassende Darstellung der Gesamtheilungsrate nach einer, zwei, drei Unterspritzungen, ausgehend vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung
- Abbildung 39: Gesamtheilungsrate am Ende der Behandlung, ausgehend vom Schweregrad des VUR (niedrig-/hochgradig) zu Beginn der Behandlung
- Abbildung 40: HWI vor der ersten Unterspritzung, Häufigkeit und zeitliches Auftreten
- Abbildung 41: HWI im Verlauf, nach der ersten Unterspritzung
- Abbildung 42: Relative Partialfunktionen der Nieren bei der Verlaufsszintigraphie
- Abbildung 43: Ureterocystoneostomie im Verlauf
- Abbildung 44: Aktueller sonographischer Befund
- Abbildung 45: Grund der Erstvorstellung der Kinder mit Doppelnieren mit Ureter duplex
- Abbildung 46: Sonographischer Befund bei Erstvorstellung der Kinder mit Doppelnieren mit Ureter duplex
- Abbildung 47: Relative Partialfunktionen der Doppelsysteme bei der ersten Szintigraphie
- Abbildung 48: Schweregrad des VUR der Kinder mit Doppelnieren mit Ureter duplex vor und nach der ersten Unterspritzung

## **Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1: Spontanheilung des VUR nach Zerati Filho et al. (2007)
- Tabelle 2: Auszug aus Nomogramm zur Spontanheilung nach Estrada et al. (2009), Beispiel für Kinder unter einem Jahr (alle Jungen und Mädchen mit unilateralem VUR), nach HWI, mit Einzelsystem
- Tabelle 3: Geschlechtsverteilung des VUR zu Beginn der Behandlung
- Tabelle 4: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 2
- Tabelle 5: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 3
- Tabelle 6: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 4
- Tabelle 7: Verlauf Einzelsysteme gesamt, initial VUR Grad 5
- Tabelle 8: Zusammenfassende Darstellung der Heilungsraten nach einer, zwei, drei Unterspritzungen, ausgehend vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung
- Tabelle 9: Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung bei den Kindern mit weiteren HWI im Behandlungsverlauf

Tabelle 10: Refluxfreiheit nach einer, zwei, drei, vier Unterspritzungen, ausgehend vom Schweregrad des VUR zu Beginn der Behandlung

Tabelle 11: Vergleich von Spontanheilungsraten verschiedener Altersklassen und VUR-Grade mit der Heilungsrate unserer Patienten nach einer, zwei, drei Antirefluxplastiken

Tabelle 12: Vereinfachte Darstellung der Spontanheilungsraten von Säuglingen und Heilungsrate unserer Patienten nach einer und wiederholten Antirefluxplastiken, zusammengefasst nach leichten und schweren Formen des VUR

Tabelle 13: Vergleich der Spontanheilungsraten von Säuglingen mit unseren Heilungsraten nach einer und wiederholten Antirefluxplastiken, zusammengefasst nach leichten und schweren Formen des VUR

## **9. Danksagung**

Mein Dank gilt meinem ehemaligen Chef, Herrn Dr. med. H.-J. Beyer, für den „Startschuss“ und die Ermutigung zu dieser Arbeit und meinem jetzigen Chef, Prof. Dr. med. M. Stehr für die persönliche Betreuung vor Ort, seine Zeit und die stets gute und konstruktive Kritik. Weiterhin möchte ich Prof. Dr. med. Dr. h. c. H.-G. Dietz für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Doktorarbeit in der kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München danken.

Danke an Anja, Belma und Vera.

Danke an alle, die mir während der Erstellung dieser Arbeit immer wieder Mut machten, und vor allem an diejenigen, die dies im Alltag tun.

In ganz besonderem Maße gilt das für meine Eltern, die mir immer alles ermöglichten und mir jederzeit bedingungslos zur Seite stehen.

# Eidesstattliche Versicherung

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand