



publiziert bei:  **AWMF online**
Portal der wissenschaftlichen Medizin

S3-Leitlinie

Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie- Epispadie Komplex (BEEK)

Registernummer: 043-058

Langversion 1.0 - Stand Mai 2024



Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21009 gefördert.

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1	Herausgeber & Federführung	5
1.2	Finanzierung der Leitlinie	5
1.3	Kontakt	5
1.4	Zitierweise	5
1.5	Besonderer Hinweis	6
1.6	Ziele der Leitlinie	6
1.7	Adressat*innen	6
1.8	Gültigkeitsdauer der Leitlinie.....	7
1.9	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.10	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	7
1.10.1	Koordination und Redaktion	7
1.10.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
1.10.3	Methodische Begleitung	9
1.10.4	Unabhängigkeit und Mandat	9
1.11	Verwendete Abkürzungen	10
2.	Definitionen und Klassifikationen der Phänotypen	12
3.	Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese	17
3.1	Epidemiologie.....	17
3.2	Pathogenese	17
3.3	Umweltfaktorielle Risikofaktoren	18
3.4	Genetische Risikofaktoren.....	19
3.5	Begleit anomalies	22
4.	Pränatale Diagnostik und Management.....	23
4.1	Pränatale Diagnostik	23
4.2	Pränatale Beratung und Management	26
4.3	Geburtsplanung	27
5.	Kontakt zur Peerberatung/ Selbsthilfegruppe	29
6.	Postnatale Diagnostik	31
6.1	Erstversorgung durch die Neonatologie	31
6.2	Körperliche Untersuchung	31
6.3	Postnatale Pflege der Blasenplatte	34
6.4	Apparative Untersuchungen	34
6.5	Indikation zur weiteren Diagnostik.....	35
6.6	Entlassung nach Hause	36
7.	Managementstrategien postpartal.....	37
7.1	Primärverschluss	37
7.1.1	Grundsätzliche Konzepte und operative Gesichtspunkte	37
7.1.2	Zeitpunkt der Primäroperation	40
7.2	Anästhesie und postoperative Schmerztherapie	42
7.2.1	Allgemeine Prinzipien.....	42
7.2.2	Periduralkatheter	42
7.3	Latexfreie Behandlung.....	46
8.	Operative Techniken.....	50
8.1	Blasenektrophie: Blase, Blasen Hals und Genitale	50



8.1.1	Primärverschluss.....	50
8.1.2	Primäre Harnableitung.....	63
8.2	Blasenekstrophie: Beckenverschluss.....	64
8.2.1	Osteotomie.....	66
8.2.2	Zuggurtungstechnik.....	68
8.2.3	Formen der Immobilisation.....	69
8.2.4	Andere (z. B. mit Blasenplatte, Fremdmaterial, etc.).....	71
8.3	Epispadie: Junge/Mädchen.....	71
8.3.1	Operationstechniken.....	71
8.3.2	Outcome.....	73
8.4	Epispadie: Kontinenzkonzepte.....	76
8.4.1	Grundsätzliches Management zum Erlangen von Kontinenz.....	76
8.4.2	Beckenbodenadaption.....	78
8.4.3	Blasenhalsplastik.....	78
8.4.4	Perinealer Zugang.....	79
8.4.5	Zeitpunkt der kontinenzschaffenden Operation.....	79
8.5	Rekonstruktion im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter.....	82
8.6	Besonderheiten der Rekonstruktion der Ekstrophievarianten.....	89
9.	Komplikationen und deren Management.....	93
9.1	Dehizens.....	95
9.2	Blase.....	97
9.3	Urethra.....	97
9.4	Oberer Harntrakt/Zystitis/Pyelonephritis.....	99
9.5	Schwellkörper-, Glansverlust.....	99
9.6	Becken.....	100
9.7	Bauchwand.....	102
10.	Nachsorge.....	103
10.1	Untersuchungsintervalle, -aspekte und -bereiche.....	103
10.2	Sozialmedizinische Nachsorge.....	109
10.3	Psychologische und emotionale Aspekte.....	110
11.	Kontinenzkonzepte.....	114
11.1	Definition von Kontinenz.....	114
11.2	Abklärung der Kontinenzsituation.....	116
11.3	Nicht-operative Strategien.....	116
11.3.1	Urotherapie.....	116
11.3.2	Physiotherapie.....	117
11.3.3	Medikamentöse Therapie.....	117
11.4	Operative Strategien in Folge.....	118
11.5	Sekundäre Harnableitung.....	123
12.	Langzeitoutcome.....	126
12.1	Oberer Harntrakt/Nephrologische Aspekte.....	127
12.2	Blase/Kontinenz.....	133
12.3	Geschlechtsspezifische Besonderheiten.....	137
12.3.1	Nachsorge in Gynäkologie und Geburtshilfe.....	137
12.3.2	Andrologische Aspekte.....	149
12.4	Orthopädische Aspekte bei der Nachsorge.....	162
12.5	Sekundäre Tumore.....	163
13.	Clinical pathways.....	167



14. Forschungsbedarf 171

 14.1 Grundlagenforschung 171

 14.2 Klinische Forschungsfragen 171

 14.3 Forschungsnetzwerke 172

 14.4 Stammzelltherapie 173

15. Tabellenverzeichnis 175

16. Abbildungsverzeichnis 176

17. Literatur 177



1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber & Federführung

Herausgeber dieser S3-Leitlinie ist die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU). Der DGU oblag die Federführung und Erstellung der Leitlinie.



1.2 Finanzierung der Leitlinie

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21009 gefördert. Die Mandatsträger*innen der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar. Die wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung erfolgte durch das Team UroEvidence der DGU-Geschäftsstelle Berlin.

1.3 Kontakt

UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Geschäftsstelle Berlin
Leitliniensekretariat
Martin-Buber-Straße 10
14163 Berlin
Tel.: +49 (0)30 8870833 0
E-Mail: uroevidence@dgu.de

1.4 Zitierweise

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.): S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK), Langversion 1.0, 2024, AWMF-Registernummer: 043-058, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-058> (abgerufen am: TT.MM.JJJJ).

1.5 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer*innen aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller*innen zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall Spezialist*innen zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse dem Leitliniensekretariat mitgeteilt werden.

Die Benutzer*innen bleiben selbst verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Eine Leitlinie kann verständlicherweise nicht alle denkbaren individuellen Situationen erfassen. In begründeten Fällen kann oder muss sogar von einer Leitlinie abgewichen werden.

1.6 Ziele der Leitlinie

Die S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK) ist die erste evidenz- und konsensbasierte S3-Leitlinie zu dieser seltenen kongenitalen Anomalie, welche Auswirkungen auf die gesamte Lebenszeitspanne für Betroffene und Angehörige hat. Ziel ist durch die evidenzbasierten Empfehlungen zukünftig Diagnostik und Therapie in Deutschland einheitlich, rational und verantwortungsvoll zu steuern und dadurch die Versorgung und die Lebensqualität von Menschen allen Alters mit BEEK zu verbessern, Morbidität und Komplikationen hingegen langfristig zu reduzieren. Somit können die vorhandenen Ressourcen effektiver genutzt und das Wohl des Patienten besser gewahrt werden.

1.7 Adressat*innen

Primäre Adressat*innen der Leitlinie sind folgende Ärzt*innen und andere medizinische Leistungserbringende, die an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK): Urolog*innen, pädiatrische Nephrolog*innen, Kinderchirurg*innen, Kinder- und Jugendmediziner*innen, Androlog*innen, Gynäkolog*innen und Geburtshelfer*innen, Neonatolog*innen und pädiatrische Intensivmediziner*innen, Pränatal- und Geburtsmediziner*innen.

Auch Patient*innen und Angehörige gelten als Adressaten dieser Leitlinie und werden im spezifischen Format einer laienverständlichen Patient*innenleitlinie berücksichtigt. Die Leitliniengruppe setzt sich aus einem interdisziplinären Expert*innenkomitee zusammen. Damit wurden alle an der Versorgung beteiligten Leistungserbringende sowie Patientenvertreter*innen bei der inhaltlichen Mitarbeit an dieser Leitlinie berücksichtigt.

1.8 Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die Leitlinie wurde im Mai 2024 letztmalig inhaltlich überarbeitet. Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung in fünf Jahren gültig (30. April 2029). Die bis dahin notwendigen Änderungen können in Form eines Amendments zu dieser Leitlinie publiziert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Leitliniensekretariat UroEvidence
Martin-Buber-Str. 10
14163 Berlin
Email: uroevidence@dgu.de

1.9 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK), welche über folgende Seite zugänglich ist:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>

Neben der Langversion gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport
- Evidenztabellen

Zu dieser Leitlinie existiert zudem eine Patient*innenleitlinie in laienverständlicher Sprache, welche ebenfalls kostenfrei auf der AWMF-Seite zur Verfügung steht.

1.10 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.10.1 Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

Koordination und Redaktion	Beteiligte
Koordinatorin (DGU)	Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert
Mitglieder der Steuergruppe	Prof. Dr. Heiko Reutter (GNPI) Prof. Dr. Raimund Stein (DGU)
UroEvidence (DGU)	Dr. Julia Lackner
Leitliniensekretariat (DGU)	Janine Weiberg

1.10.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	Prof. Dr. Raimund Stein <i>Universitätsklinikum Mannheim</i>
Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der DGU	Prof. Dr. Wolfgang Rösch <i>Klinik St. Hedwig Regensburg</i> (Stellvertr. Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert)
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)	Dr. Bettina Scheffer <i>Universitätsklinikum Münster</i> (Stellvertr. Prof. Dr. Sabine Kliesch)
Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)	PD Dr. Barbara Ludwikowski <i>Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover</i> (Stellvertr. Prof. Dr. Maximilian Stehr)
Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der DGKCH	Prof. Dr. Maximilian Stehr <i>Cnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg</i> (Stellvertr. PD Dr. Barbara Ludwikowski)
Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN)	Prof. Dr. Bärbel Lange-Sperandio <i>Ludwig-Maximilians-Universität München</i> (Stellvertr. Dr. Raphael Schild)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	PD Dr. Udo Vester <i>Helios Klinikum Duisburg</i>
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)	Prof. Dr. Heiko Reutter <i>Universitätsklinikum Erlangen</i>
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM)	PD Dr. Dietmar Schlembach <i>Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin</i>
Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e.V.	Julia Petschallies (Stellvertr. Prof. Dr. Heiko Reutter)
CURE-Net Konsortium	Prof. Dr. Ekkehart Jenetzky <i>Universität Witten/Herdecke</i> (Stellvertr. Dr. Nadine Zwink-Zimmermann)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Katharina Rall <i>Universitätsklinikum Tübingen</i>

Tabelle 3: Externe Berater

Organisation	Beteiligter
Universität Heidelberg (Juristische Fakultät)	Dr. Anne Franziska Streng-Baunemann

Die folgenden drei Fachgesellschaften wurden ebenfalls dazu eingeladen an der Leitlinie mitzuwirken, konnten jedoch aufgrund von mangelnden Ressourcen kein/e Mandatsträger*in benennen:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)

Unser Dank gilt weiterhin den angehörten Fachexpert*innen:

- Prof. Dr. Sebastian Schmid, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinik Ulm
- Frau Dr. Maria Martini, Fachärztin für Dermatologie, Ulm
- Prof. Dr. Antje Neubert, Leitung der Zentrale für klinische Studien in der Pädiatrie, Universitätskinder- und Jugendklinik Erlangen
- Frau Dr. Martina Furitsch, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Ulm

1.10.3 Methodische Begleitung

Die Beratung bei der Entwicklung der Leitlinie sowie die Moderation der Konsensuskonferenz erfolgte durch eine externe, unabhängige Methodikerin (Dr. Monika Nothacker; AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Berlin).

1.10.4 Unabhängigkeit und Mandat

Die Leitlinienerstellung erfolgte in Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle Beteiligten an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben (Übersicht im Leitlinienreport).

1.11 Verwendete Abkürzungen

Tabelle 4: Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
A-BE-C	<i>Association Bladder Exstrophy Community</i>
ARM	Anorektale Malformation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BEEK	Blasenekstrophie-Epispadie Komplex
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BUR	Bilaterale Ureterneuimplantation
CPRE	komplette Primärrekonstruktion (<i>Complete Primary Repair of Exstrophy</i>)
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure (<i>Dimercaptosuccinic Acid</i>)
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
GdB	Grad der Behinderung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCG	Humane Choriongonadotropin
HRQOL	gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Health-Related Quality Of Life</i>)
HR	Hazard Ratio
HTS	Harntransportstörungen
HWI	Harnwegsinfektion
ICIQ	<i>International Consultation on Incontinence Questionnaire</i>
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
ICCS	<i>International Children's Continence Society</i>

IgE	Immunglobulin E
IPS-ABNR	Innervationserhaltende Sphinkteroplastik und anatomische Blasen Halsrekonstruktion (<i>innervation preserving sphincteroplasty along with anatomical bladder neck reconstruction</i>)
IIEF	Internationaler Index der erektilen Funktion
IQR	Interquartilsabstand (<i>Interquartile Range</i>)
ISL1	Islet-1
KI	Konfidenzintervall
LPP	<i>Auslasswiderstand (Leak Point Pressure)</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MRSE	<i>Modern Staged Repair</i>
MUS	Miktionsurosonographie
NSQIP-P	<i>National Surgical Quality Improvement Program Pediatric</i>
OR	Odds Ratio
PDK	Peridualkatheter
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PPS	<i>Penile Perception Score</i>
RR	Relatives Risiko
RSTM	<i>Radical Soft Tissue Mobilization</i>
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SRBE	abgestufte Vorgehensweise (<i>Staged Repair of Bladder Exstrophy</i>)
SSW	Schwangerschaftswoche
TESE	Testikuläre Spermien-Extraktion
UCN	Ureterneuimplantation (<i>Ureterocystoneostomy</i>)
VUR	Vesikoureteraler Reflux
YDL	<i>Young-Dees Leadbetter</i>

2. Definitionen und Klassifikationen der Phänotypen

Der Blasenektrophie-Epispadie Komplex (BEEK) umfasst ein Spektrum von Fehlbildungen der unteren Bauchwand, der Harnblase, des Beckenringes und des äußeren Genitals mit unterschiedlichen Ausprägungsgraden von fließenden Übergängen beginnend bei der Epispadie als mildesten Form, über die untere und obere Fissur, bis zum Vollbild der klassischen Blasenektrophie. Die Extremform stellt die Kloakenektrophie dar, die durch die evertierte Kloake neben der Blase auch den rudimentären Dickdarm (das sog. „hindgut“) in die Fehlbildung mit einbezieht [1].

Epispadie

2.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	<p>Die korrekte phänotypische Beschreibung der Epispadie ist für die orientierende präoperative Einordnung wesentlich.</p> <p>Bei Jungen sollen Meatusposition, Harnröhrenrinne, Verkrümmung (Dorsalflexion) des Penis, die palpatorische Symphysenweite sowie begleitende Genitalanomalien wie ein vergrabener Penis oder eine Urethralduplikatur erfasst werden.</p> <p>Bei Mädchen sollen das Erscheinungsbild der Urethra und des Blasenhalses, die palpatorische Symphysenweite sowie der Befund der Labia majora und minora bzw. der Klitoris erfasst werden.</p>
Konsensstärke: 100 %	

Hintergrundinformationen zu 2.1

Bei Jungen ist der weite Meatus glandulär, penil oder penopubisch gelegen. Die breite Urethralplatte bedeckt das Dorsum penis und ist wenngleich palpatorisch weich, doch insgesamt verkürzend (intrinsische Chorda). Die breiten, aber kurzen Schwellkörper divergieren in Richtung der vorderen Symphysenäste und sind im Vergleich zum Altersdurchschnitt (Reifgeborene 3,5 cm +/- 0,6 cm) in ihrem distalen exophytischen Anteil verkürzt. Systematische Normwerte für die penile Länge bei Epispadie und Ekstrophie im Kindesalter existieren nicht.

Zaccara et al. gaben die Penislänge bei sechs Neugeborenen mit Blasenektrophie zwischen 11 und 18 mm (im Mittel 14 mm) an [2]. Eine Studie berichtet eine mittlere Penislänge von 1,9±0,5 cm vor Rekonstruktion bei 45 Patienten (drei mit Epispadie und 42 mit Blasenektrophie) unterschiedlichen Alters (im Median 8 Monate, Spanne: 3–28 Monate) [3]. Im Kleinkindalter von 3,5 Jahren dokumentieren Gearhart und Jeffs bei fünf Patienten mit Epispadie vor Operation eine Penislänge von 5,1 cm und einen Umfang von 4,0 cm [4]. Die Vorhaut ist meist nur ventralseitig, dafür überschüssig vorhanden. Die Glans ist breit und flach, das Übergangsepithel dort erscheint zerklüftet; ein Frenulum ist ausgebildet. Die Nervenversorgung läuft distal lateral zwischen Tunica

albuginea und der Buck'schen Faszie und proximal dann anterolateral an der Penisbasis unterhalb der Symphyse [5]. Die arterielle Blutversorgung der Hemiglans und der zugehörigen Schwellkörperhälfte entspringt aus der A. pudenda interna via dem Alcock'schen Kanal. Die Schwellkörper haben keine vaskuläre Verbindung miteinander. Bei distalen Epispadien kann die Prostata eine normale Form aufweisen [6]. Bei proximalen Formen ist die Prostata ausschließlich dorsal entwickelt; im offenen Pars prostatica ist der Colliculus sichtbar. Das normal entwickelte Skrotum kann u. a. abhängig vom der Symphysendiastase eine größere penoskrotale Distanz aufweisen [7, 8].

Die in der Urethra sichtbare Spaltbildung setzt sich in unterschiedlichem Ausmaß von einem schmalen Spalt bis hin zu einem Prolaps der anterioren Urethralwand durch die externe Sphinkterregion bis zum Blasen Hals fort [9]. Der zwischen 10 und 2 Uhr in der Urethra befindliche Bindegewebsstreifen zeigt histologisch eine reduzierte Anzahl lose eingestreuter glatter Muskelzellen und keine elastischen Elemente [9]. Klinisch entsteht abhängig vom Ausmaß dieses Sphinkterdefektes ein dauerndes oder intermittierendes Harnträufeln. Die Blasen bleiben, auch wenn die Innervation urodynamisch und immunhistochemisch weitgehend normal ist [10], bei fehlendem infravesikalen Widerstand von kleiner Kapazität und mit geringer Detrusorfunktion [11]. In 31 % ist abhängig vom Phänotyp ein vesikoureteraler Reflux vergesellschaftet [12]. Selbst bei regulär angelegter Abdominalwand und Nabel kann insbesondere bei penopubischer Epispadie radiologisch eine Symphysendiastase darstellbar sein. Epispadien kommen selten auch mit einem geschlossenen Präputium, z. B. wie bei einem vergrabenen Penis oder auch einer kompletten Phimose, als sogenannte verborgene oder concealed Epispadie oder zusammen mit anderen Harnröhrenfehlbildungen wie einer Urethraduplikatur vor. Hinweisgebend können eine Dorsalflexion und eine palpable Lücke an der Penisbasis sein [13]. Meist wird die Epispadie bei diesen Sonderformen erst intraoperativ nach Spalten oder Lösen des noch geschlossenen Präputiums entdeckt.

Bei Mädchen ist das Genitale durch anterior divergierende Labia majora und nicht komplett fusionierende Labia minora, eine bifide Klitoris, einen entrundeten und aufgeweiteten Meatus urethrae, einen anterior liegenden Vaginaleingang und einen abgeflachten Mons pubis gekennzeichnet. Histologische Untersuchungen zur weiblichen Urethra und Klitorisinnervation sind nicht publiziert. Die radiologische Symphysenweite bei Mädchen mit Epispadie kann über der als normal bezeichneten Weite des Säuglings- und Kleinkindalter von etwa 10 mm liegen und korreliert positiv mit der Schwere der Epispadie [14]. Auswirkungen auf die Morphe und Funktion des Beckenbodens sind anzunehmen. Die Einteilung erfolgt in drei Ausprägungen des Urethradefektes und der klinischen Harninkontinenz in „vestibulär oder partiell/inkomplett“, „subsymphysär oder komplett und retrosymphysär mit prolabierender Blasenschleimhaut“ oder als „inferiore Variante der Blasenektrophie“ nach Mücke & Marschall 1968 [14]. Die inneren Genitalorgane wie der Uterus, die Tuben und die Ovarien sind normal entwickelt, die anterior

an der vorderen Vaginalwand mündende Cervix prädestiniert zum Uterusprolaps [7].

Klassische Blasenektrophie

Beim Vollbild der Blasenektrophie sind durch die engen embryologischen Verbindungen und die räumliche Nähe nicht nur die harnableitenden Organe und das männliche bzw. das weibliche Genitale betroffen, sondern auch die Anorektalregion, die mesodermalen und muskuloskelettalen Anteile des Beckens und Unterbauchs sowie gelegentlich der Intestinaltrakt.

Die folgenden Organsysteme sind bei der klassischen Blasenektrophie typischerweise betroffen [1]:

Tabelle 5: Betroffene Organsysteme bei Blasenektrophie

Betroffenes Organsystem	Erläuterungen
Skelettsystem [15-17]	<ul style="list-style-type: none"> • Spaltbecken mit einer Auswärtsrotation des vorderen Beckens um 18°, des hinteren Beckens um 12° und Verkürzung des Rami pubes um 30 % • Symphysendiastase bei Geburt meist 4 cm • <i>Lack of obliquity</i> des verkürzten Leistenkanals, weiter innerer Leistenring mit bilateralen indirekten Leistenhernien bei offenen Processus vaginales
Bauchdeckendefekt	<ul style="list-style-type: none"> • Rektusdiastase entsprechend der Symphysendiastase und damit dreiecksförmiger Unterbauchhernie
Beckenbodendefekt [15]	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgeweitete Puborektalisschleife und ein zugunsten posteriorer Anteile umverteilter Levator ani • Perineo-Anorektalregion mit kurzem, breitem Perineum und Antepositio ani
Männliches Genitale [6, 18]	<ul style="list-style-type: none"> • Dorsal gelegene epispade Harnröhrenrinne mit meist weitem Meatus • Ventral überschüssige Vorhaut • Dorsalflexion des Penis aufgrund der penilen intrinsischen Chorda und bandartiger Verbindungen zur Unterfläche der Rami pubes • Inherente Verkürzung der Penisschwellkörper • Asymmetrisch ausgebildete Prostata
Weibliches Genitale [19-22]	<ul style="list-style-type: none"> • Kurze normal weite Vagina (50 % kürzer als normal, Neugeborene: 1,64 cm vs. 3,39 cm; Erwachsene 5-6 cm) • gespaltene Klitoris • Perineum kurz und breit • Cervix an der anterioren Vaginalwand nahe des Introitus gelegen • Ovarien und Uterus normal (sehr selten Duplikaturen) • Häufig später Introitusstenose (43-80 %) [23, 24]
Blasenplattenqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Individuell unterschiedliche Blasengröße, schwer objektivierbar • Dehnbarkeit der Blasenplatte individuell verschieden, vergleichbare Beurteilung schwierig
Blasenanatomie <ul style="list-style-type: none"> • Harnleiter 	<ul style="list-style-type: none"> • Typische Angelhakenform der terminalen Abschnitte der meist refluxiven Harnleiter

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Muskulatur | <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Anteil an extrazellulärer Matrix (Kollagen) und verminderter Anteil von Muskulatur im Vergleich zu Kontrollbiopsien, insbesondere hoher (3-fach) Kollagen Typ III Anteil [25, 26] |
| <ul style="list-style-type: none"> • Harnblasenschleimhaut | <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedlich ausgeprägte polypoide Wucherungen [27] • Ultrastrukturelle Auffälligkeiten wie die Expression von Uroplakin-II und das Auftreten einer plattenepithelen Metaplasie je nach Verschlusszeitpunkt [28] • Infekt- und Umwelt getriggerte Alterationen auf Gen- und Proteinebene [29, 30] |
| <ul style="list-style-type: none"> • Innervation | <ul style="list-style-type: none"> • Verteilung der M-Rezeptoren bei den verschiedenen Phänotypen [10] • Wahrscheinlich primär ungestörte Innervation [30-34] |

Die vorzeitige Ruptur der Kloakenmembran führt zu einem dreieckigen Bauchwanddefekt, der durch die ekstrophe Blasenplatte gedeckt wird. Die kraniale Begrenzung des Bauchwanddefekts ist der Nabelschnureintritt. Die Position der Nabelschnur ist bei der Ekstrophie weit kaudal am Oberrand der Blasenplatte positioniert und verkürzt damit optisch den Unterbauch. Im Gegensatz zur Kloakenekstrophie findet sich bei der klassischen Blasenekstrophie nur selten eine Omphalozele.

Die Dammregion ist kurz und breit, der Anus ist unmittelbar hinter dem Diaphragma urogenitale gelegen und weit nach ventral disloziert. Er stellt die hintere Begrenzung des Fasziendefekts dar. Der anale Sphinkterapparat ist gleichfalls fehlerhaft positioniert.

Im Gegensatz zur kloakalen Ekstrophie sind bei der klassischen Blasenekstrophie assoziierte Fehlbildungen des Spinalkanals selten und werden in der Literatur mit knapp 7 % angegeben [1]. Gleiches gilt für gastrointestinale Begleit anomalies wie Duodenalatresie, Malrotationen oder Duplikationen, die auf wenige Einzelfälle beschränkt bleiben. Mit einer Häufigkeit von 17–19 % sind milde und moderate Formen kongenitaler Herzvitien auch bei der klassischen Blasenekstrophie deutlich häufiger im Vergleich zu nicht ekstrophen Neugeborenen, bei denen die Prävalenz in Deutschland mit 1,08 % angegeben wird [35].

Die pathomorphologischen Veränderungen des männlichen Genitales sind durch die stets penopubische Epispadie (siehe Beschreibung oben), deren offene Harnröhrenrinne kontinuierlich in die offene Blasenplatte übergeht, charakterisiert. Klitoris und Mons pubis sind beim weiblichen Genitale stets komplett gespalten. Der gesamte Introitus vaginae ist nach anterior verlagert. In 2/3 der Fälle besteht zudem eine Introitusstenose. Die Vagina selbst ist meist kürzer als normal, weist jedoch einen altersentsprechenden Durchmesser auf. Der Uterus trifft an der Vorderwand auf die Scheide, sodass auch die Cervix an

der Scheidenvorderwand zu finden ist und dadurch der Abstand zum Introitus verkürzt ist. Im Gegensatz zur Kloakenekstrophie weisen Uterus und Adnexe nur sehr selten anatomische Anomalien auf.

Varianten der Blasenekstrophie

Neben den klassischen Ausprägungen des BEEKs werden auch Varianten beschrieben, die in folgende Muster unterteilt werden:

- Pseudoekstrophie
- Gedeckte Ekstrophie (*covered exstrophy*)
- Obere vesikale Fissur oder obere Blasenpalte (*superior vesical fissure*)
- Gedoppelte Ekstrophie (*duplicate exstrophy*)
- Untere vesikale Fissur oder Epispadie mit ausgeprägtem Blasenprolaps

Tabelle 6: Klinische und anatomische Besonderheiten der Blasenekstrophievarianten

Anomalie	Genitale	Nabel	Becken	Blase	Kontinenz	Prognose
Pseudoekstrophie	normal	tiefstehend	gespalten	normal	normal	ohne Gesundheits-einschränkungen
Gedeckte Ekstrophie (<i>covered exstrophy</i>) [36]	normal oder Epispadie		gespalten, Median 5cm	normal, Haut oder sequestriertes Darmsegment an Bauchwand (Ileum/Kolon) ohne Verbindung zu Blase 20 % gastrointestinale Anomalien (z. B. Anorektale Malformation ARM) 42 %		gut, 16 % (3/19) primär kontinent (>3 h trocken)
Obere vesikale Fissur	normal		gespalten	Blasenöffnung zwischen Nabel und Symphyse, in Tiefe normale Blase	Blasenhals intakt	gut, primäre Kontinenz möglich
Gedoppelte Ekstrophie anterior-posterior oder nebeneinander (<i>side to side</i>)	variabel		gespalten		variabel	primäre Kontinenz möglich
Untere vesikale Fissur oder Epispadie mit ausgeprägtem Blasenprolaps	Epispadie		gespalten, Median 4 cm	ausgeprägter Blasenprolaps		wie bei Blasenekstrophie

3. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

3.1 Epidemiologie

Der BEEK repräsentiert ein Spektrum angeborener Fehlbildungen mit unterschiedlichen Häufigkeiten. Die geschätzte Geburtenprävalenz für Epispadien beträgt etwa 2,4 zu 100.000, für klassische Blasenekstrophien etwa 1 zu 37.000 und für Kloakenekstrophien, bei denen neben dem Urogenitaltrakt auch das Neuralrohr und der Enddarm betroffen sind, etwa 1 zu 300.000 [37, 38]. Behandlungszahlen europäischer Expertenzentren zeigen für Deutschland für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 1:32.200 für die klassische Blasenekstrophie und 1:96.800 für die isolierte Epispadie bei Jungen [39], gemittelte deutschlandweite Versicherungsdaten aus 2009 bis 2011 ergaben eine Inzidenz von 1:17.142 für Epispadien und 1:30.675 für Blasenekstrophien [40]. Aktuellste europäische Daten weisen eine Gesamtprävalenz für die Blasenekstrophie und/oder Epispadie von 0,64 Fällen pro 10.000 Geburten für die Jahre 2005-2021 aus [41]. Etwa 98 % aller Fälle werden als nicht-syndromal eingestuft [42].

Geschlecht

Sämtliche Studien beschreiben eine Knabenwendigkeit für das Auftreten klassischer Blasenekstrophien [38, 40, 43-48].

Ethnizität

Nach Angaben des Programms zur Überwachung von Geburtsfehlern, *Birth Defects Monitoring Program*, des „Centers for Disease Control and Prevention“ in Nordamerika variiert die Häufigkeit der klassischen Blasenekstrophie in den verschiedenen ethnischen Gruppen Nordamerikas deutlich. Die höchste Prävalenz findet sich bei Ureinwohner*innen Nordamerikas (8 von 100.000) und die niedrigste bei Amerikaner*innen asiatischer Abstammung (1 von 100.000) [37]. Des Weiteren treten klassische Blasenekstrophien gehäuft bei Personen europäischer Abstammung im Vergleich zu Menschen lateinamerikanischer und afrikanischer Herkunft auf (adjustiertes Prävalenzrisiko 3,20; 95 % Konfidenzintervall (KI) 1,20-8,52) [38].

3.2 Pathogenese

Hedgehog- und Wnt-Signalkaskaden sind für die Ausbildung der kloakalen Strukturen wie z. B. der kloakalen Membran wichtig [49-51]. Eine Störung der embryonalen Signalkaskaden führt zur Ausprägung schwerer kaudaler Entwicklungsdefekte [49-51]. Abgeleitet von verschiedenen Tiermodellen nimmt man an, dass der Zeitpunkt der Disruption der kloakalen Membran Einfluss auf den Schweregrad bzw. den Phänotyp des BEEK haben könnte [52]. Mausmodelle scheinen darauf hinzudeuten, dass ggf. auch Störungen der embryonalen Entwicklung des peri-kloakalen Mesenchyms einen Einfluss auf die phänotypische Ausprägung des BEEK-Spektrums haben könnten [51]. Vor kurzem haben Ching und Kollegen gezeigt, dass *Islet-1 (ISL1)*, ein Mitglied der LIM/Homeobox-Familie von Transkriptionsfaktoren, eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Harntrakts spielt [53]. Dem vorausgegangen war die Arbeit von Draaken, Knapp et al. 2015, die *ISL1* im Rahmen einer genomweiten

Assoziationsstudie als Schlüsselgen für multifaktoriell vererbte klassische Blasenektrophien identifiziert hatten [54]. So konnten Ching und Kollegen zeigen, dass die genetische Deletion von *ISL1* im genitalen Mesenchym bei Mäusen zu einer Hypoplasie des genitalen Tuberkels und der Vorhaut führt und mit einer ektopen Harnröhrenöffnung und einem Epispadie-ähnlichen Phänotyp einhergeht. Diese Mäuse entwickelten auch Hydroureteren und Hydronephrosen. Ching und Kollegen konnten zudem zeigen, dass eine wesentliche Funktion von *ISL1* während der Entwicklung der äußeren Genitalien darin besteht, *Bone morphogenetic protein 4*-vermittelte Apoptose im genitalen Mesenchym zu induzieren [53].

3.3 Umweltfaktorielle Risikofaktoren

3.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Frauen, die bereits mit einem Kind schwanger waren, das einen Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit Neuralrohrdefekt hatte, sollten bei erneutem Kinderwunsch eine spezielle ärztliche Beratung erhalten und ein Folsäurepräparat mit ausreichend hoher Dosierung verordnet bekommen.
	Konsensstärke: 100 %

Elterliches Alter

Ein erhöhtes als auch ein sehr junges mütterliches Alter wurde als Risikofaktor für das Auftreten einer Epispadie identifiziert [37]. Swerdlow und Melzer ermittelten ebenfalls ein erhöhtes mütterliches Alter als Risikofaktor für die Geburt eines Kindes mit Epispadie (≥ 35 Jahre: Relatives Risiko (RR) 1,31; 95 % KI 1,03-1,67) [48]. Ein höheres mütterliches Alter (> 35 Jahre vs. 25–29,9 Jahre) geht gleichermaßen mit einem erhöhten Risiko für klassische Blasenektrophien einher (Odds Ratio (OR) 3,60; 95 % KI 1,62 – 7,99) [45]. Boyadjiev und Kolleg*innen beobachteten, dass neben dem erhöhten mütterlichen Alter auch ein erhöhtes väterliches Alter ein unabhängiger Risikofaktor darstellen könnte [43].

Assistierte Reproduktion

Wood und Kolleg*innen berichteten, dass die *In-vitro*-Fertilisation einen Risikofaktor für das Auftreten des BEEK darstellt [55]. Zwink und Kolleg*innen identifizierten ein mehr als achtfach erhöhtes Risiko für das Auftreten des BEEK im Vergleich zur spontanen Konzeption (OR 8,3; 95 % KI 4,6-15,0). Separate Analysen zeigten sowohl ein erhöhtes Risiko für den Einsatz von *In-vitro*-Fertilisation als auch der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion [56].

Sonstige Risikofaktoren

Hintergrundinformationen zu 3.1

Ein mütterlicher BMI zwischen 35–39,9 geht mit einem erhöhten Risiko für Epispadien einher [57]. Eine perikonzeptionelle Folsäuresupplementierung scheint die Entwicklung des schweren BEEK-Phänotyps zu verhindern bzw. eine zu geringe Einnahme erhöht das Risiko für einen schweren BEEK-Phänotyp

(Reutter, Boyadjiev et al. 2011). Reutter et al. betrachteten BEEK-Phänotypen verschiedener Schweregrade retrospektiv in Hinblick auf die Folsäureeinnahme während der Schwangerschaft [46]. Eine Fall-Kontrollstudie im populationsbasierten Vergleich von Betroffenen mit BEEK vs. gesunden Neugeborenen konnte bisher nicht durchgeführt werden, so dass die Aussagekraft limitiert bleibt.

Caton und Kolleg*innen beobachteten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer klassischen Blasenektrophie, wenn die Konzeption in den Sommermonaten Juni bis August erfolgte (adjustiertes Prävalenzrisiko 2,46; 95 % KI 1,19–5,10) [38].

3.4 Genetische Risikofaktoren

3.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beide Risiken, sowohl das Eltern-Kind-Risiko, als auch das Risiko für gesunde Eltern auf ein zweites betroffenes Kind, sind insgesamt gering. Es sollte Betroffenen mit eigenem Kinderwunsch oder den Eltern eines betroffenen Kindes mit weiterem Kinderwunsch eine humangenetische Beratung mit Erläuterung der genannten Wiederholungsrisiken angeboten werden.
	Konsensstärke: 100 %
3.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Detektionsrate von Mikroduplikationen 22q11.2 liegt bei isolierten nicht-syndromalen Personen mit klassischer Blasenektrophie oder kloakaler Ektrophie im Bereich von 1-3 %. Eine genetische Testung auf das Vorliegen einer Mikroduplikation 22q11.2 kann Eltern betroffener Kinder oder Betroffenen im Rahmen einer humangenetischen Beratung angeboten werden.
Evidenzlevel 4	Quelle: [58, 59]
	Konsensstärke: 100 %
3.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine pränatale Testung auf die 22q11.2 Mikroduplikation soll nicht angeboten werden.
	Konsensstärke: 100 %

3.5	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 4	Die durchgeführten Untersuchungen deuten derzeit darauf hin, dass genetische Veränderungen im SLC20A1-Gen in die Entstehung des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes eingebunden sind. Um hier eine genetische Testung im Rahmen einer humangenetischen Abklärung prä- oder postpartal anbieten zu können, soll weitere Evidenz generiert werden, die über die bisher bestehenden Erkenntnisse zum Zusammenhang genetischer Veränderungen im SLC20A1-Gen und dem Auftreten des Blasenektrophie-Epispadie Komplex hinausgehen.
	Quelle: [42, 60]
	Konsensstärke: 100%

Vererbung des BEEK

Hintergrundinformationen zu 3.2

In der Literatur wird über etwa 30 mehrfach betroffene Familien berichtet. Einige scheinen einem monogenen Erbgang zu folgen [61]. Bei dem Großteil der Betroffenen liegt wahrscheinlich ein komplex-genetischer multifaktorieller Erbgang zugrunde [42]. Dementsprechend liegt das beobachtete Wiederholungsrisiko für klassische Blasenektrophien für Geschwister zwischen 0,3 und 2,3 %. Das beobachtete Wiederholungsrisiko für Nachkommen selbst betroffener Personen liegt bei 1,4 % und liegt damit 400-fach über dem Risiko der Allgemeinbevölkerung [62].

Hochpenetrante Mikroaberrationen (Duplikationen und Deletionen)

Hintergrundinformationen zu 3.3 bis 3.4

Draaken und Kolleg*innen fanden bei einem Betroffenen mit klassischer Blasenektrophie eine 0,9 Mb große *de novo* Mikroduplikation der chromosomalen Region 19p13.12 [63]. Weiterhin stellten Draaken und Kolleg*innen 2014 fest, dass *de novo* 22q11.2-Mikroduplikationen unterschiedlicher Größe signifikant häufiger bei Betroffenen mit klassischer Blasenektrophie vorkommen als bei gesunden Kontrollen (OR 31,86; 95 % KI 4,24–1407,97) [59].

Lundin und Kolleg*innen konnten diese Beobachtung 2018 bestätigen und fanden ebenfalls, dass 22q11.2-Mikroduplikationen signifikant häufiger bei Menschen mit BEEK vorkommen, als bei gesunden Kontrollpersonen (OR 32,6; 95 % KI 4,2–253,3). In diesem Zusammenhang zeigten zwei von Lundin und Kollegen beschriebene Personen mit klassischen Blasenektrophien und 22q11.2-Mikroduplikationen eine zusätzliche Hörstörung, und eine der beiden Personen hatte eine neuropsychiatrische Störung [58]. Unabhängig davon wird in der Literatur ein weiterer Fall einer Person mit klassischer Blasenektrophie und 22q11.2-Mikroduplikation beschrieben, die eine verzögerte psychomotorische Entwicklung und einen Kleinwuchs hatte [64]. Zuletzt konnten auch Beaman und Kolleg*innen 2019 diese Beobachtung nochmals bestätigen [65].

Eine pränatale Karyotypisierung liefert für den Beratungsprozess der Familie keine relevante Zusatzinformation. Neuere genetische Studien haben Mikroduplikationen der Chromosomenregion 22q11.2 in 2,6 % der Fälle als seltene Ursache der Blasenekstrophie identifiziert. Dies entspricht einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung 30-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit als Träger*in einer Mikroduplikation 22q11.2 eine Blasenekstrophie auszubilden [59]. Da die überwiegende Mehrheit dieser Mikroduplikationsträger*innen außer der Blasenekstrophie keine weiteren Auffälligkeiten haben, soll eine pränatale Testung auf die 22q11.2 Mikroduplikation nicht angeboten werden.

Krankheitsgen

Hintergrundinformationen zu 3.5

2016 fanden Reutter und Kollege*innen eine Missense-Neumutation (c.709G>A, p.Gly237Arg) bei einem Mädchen mit kloakaler Ekstrophie im *SLC20A1*-Gen [42]. 2020 konnten dann Rieke und Kolleg*innen bei zwei neuen Familien jeweils eine Neumutation finden (c.893T > C, p.Val298Ala; c.1321A > C, p.Lys441Gln). Morpholino-Oligonukleotid-Knockdown des Zebrafisch-Orthologs *slc20a1a* und immunhistochemische Untersuchung eines nicht betroffenen, sechs Wochen alten menschlichen Embryos deuten darauf hin, dass *SLC20A1* an der Entwicklung der Harnwege und des Urorektums beteiligt ist und *SLC20A1* mit hoher Wahrscheinlichkeit ein dominantes Krankheitsgen für den BEEK ist [60].

Komplex-genetische Risikofaktoren

In der genomweiten Assoziationsstudie von Draaken und Kolleg*innen wurde die erste genomweit-signifikante genetische Region auf Chromosom 5q11.1 für die klassische Blasenekstrophie identifiziert. Diese Region beheimatet das *ISL1*-Gen. In und um dieses Gen herum zeigten 138 Einzelnukleotid-Polymorphismen genomweite Signifikanz. rs6874700 war mit einem p-Wert von $6,27 \times 10^{-11}$ der signifikanteste Marker [54].

2022 konnten Mingardo und Kolleg*innen auf der Suche nach weiteren komplex-genetischen Risikofaktoren in der bisher größten genomweiten Assoziationsstudie zur klassischen Blasenekstrophie acht genomweit signifikante Regionen identifizieren. Die Region um das Gen *ISL1* auf Chromosom 5q11.1 wurde bestätigt. In den sieben neuen Regionen befinden sich neun kodierende und drei nicht kodierende Gene. Zu den kodierenden Genen gehört *EFNA1*, welches in der embryonalen Genitalhöcker, der Harnröhre und der primitiven Blase der Maus stark exprimiert ist. Die Re-Sequenzierung von *EFNA1* in der untersuchten klassischen Blasenekstrophie-Kohorte zeigte eine Anreicherung von seltenen proteinverändernden Varianten. Alle kodierenden Gene in den genomweit signifikanten Regionen sind in den embryonalen Entwicklungsstadien der Blase von Maus und Mensch exprimiert. Darüber hinaus sind neun der kodierenden Gene, die in den genomweit signifikanten Regionen liegen, bei Blasenkrebs differentiell exprimiert. Die Untersuchungen von Mingardo und Kolleg*innen deutet darauf hin, dass genetische Risikofaktoren für die klassische Blasenekstrophie auch eine Rolle in

der Anfälligkeit der Betroffenen Blasenkrebs zu entwickeln, spielen könnten [66].

3.5 Begleit anomalies

Fallserien legen die Beobachtung nahe, dass der BEEK möglicherweise gehäuft bei Menschen mit Down-Syndrom auftritt [67]. Betroffene mit BEEK haben ein leicht erhöhtes Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung für das zeitgleiche Auftreten eines Ventrikelseptumdefektes und einer Lippenkieferspalte mit oder ohne Gaumenspalte [21, 46, 67].

4. Pränatale Diagnostik und Management

4.1 Pränatale Diagnostik

Eine möglichst exakte pränatale Diagnose ist für die Beratung werdender Eltern von entscheidender Bedeutung, da die verschiedenen Ausprägungen des BEEK Phänotyps in diesem Krankheitsspektrum sehr unterschiedliche Auswirkungen und Konsequenzen in Hinblick auf die Morbidität und Lebensqualität der Betroffenen und der Familien im Laufe des Lebens haben. Eine angemessene Beratung erlaubt eine gemeinsame Entscheidungsfindung und kann Empfehlungen für Ort und Art der Entbindung vorgeben [68].

4.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Goldstandard zur Diagnostik einer Erkrankung aus dem Blasenektrophie-Epispadie Komplex ist die Ultraschalluntersuchung. Bei Beckenendlage sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines Blasenektrophie-Epispadie Komplex eine vaginalsonographische Untersuchung zur verbesserten Diagnostik erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

4.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der frühen Feindiagnostik zur Beurteilung der fetalen Anatomie im I. Trimenon soll die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase obligat dokumentiert werden.
	Konsensstärke: 100%

4.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Routine-Ultraschalluntersuchung und/oder der Feindiagnostik im II. Trimenon soll die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase dokumentiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

4.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ist bei der Routine-Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimenon eine fetale Blasenfüllung nicht darstellbar, soll eine kurzfristige Kontrolluntersuchung durch eine*n DEGUM II/III-Ultraschaller*in/geeignet fortgebildete Ultraschaller*in durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100 %

4.5	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Auf Basis der Studien kann kein Zusatznutzen einer fetalen magnetresonanztomographischen Untersuchung zur Diagnostik des Blasenektrophie-Epispadie Komplex nachgewiesen werden.
	Quellen: [68, 69]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 4.1

Goldstandard der pränatalen Bildgebung ist die Sonographie (ggf. bei Beckenendlage unterstützt durch die vaginalsonographische Untersuchung). Durch die Fortschritte in der pränatalen Diagnostik erreicht die Ultraschalldiagnostik einen hohen Detailgrad und eine hohe diagnostische Genauigkeit, wenn sie von erfahrenen Untersucher*innen durchgeführt wird [68]. Zur Beurteilung auffälliger Befunde – besonders bei unklarer Diagnose oder schlechter Darstellbarkeit (z. B. Adipositas permagna, schlechte Ultraschallbedingungen) – kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Feten („fetales MRT“) durchgeführt werden [68].

Sonographische Hinweiszeichen für eine Blasenektrophie nach Gearhart et al. sind [70]:

- Eine wiederholte nicht darstellbare Harnblase bei normaler Fruchtwassermenge (71 %)
- Eine Auswölbung im unteren Abdomen (durch die ekstrophiierte Blase) (47 %)
- Bei männlichen Feten: kleiner Penis mit nach ventral verlagertem Hodensack (57 %); bei weiblichen Feten Hemiklitoris beidseits neben der Blasenplatte
- Eine tiefe Nabelschnurinsertion (29 %)
- Eine abnorme Verbreiterung der Schambeinfuge (18 %)

Die pränatale Sonographie hilft auch bei der Bestimmung des Phänotyps durch den Nachweis assoziierter Fehlbildungen wie einer Wirbelsäulenomalie, einer Omphalocele, und einer Fehlmündung des Enddarmes im Sinne einer anorektalen Malformation. Diese Fehlbildungen können isoliert zusätzlich zum BEEK auftreten oder kombiniert als das Omphalocele-Ekstrophie-Anus imperforatus-Spinaldefekt Syndrom (OEIS) oder im Sinn einer zwischen den beiden Blasenplatten gelegenen Hindgutmündung als Kloakenektrophie [71]. Je ausgeprägter die assoziierten Organfehlbildungen sind, desto wahrscheinlicher wird die Diagnose gestellt. Isolierte Fehlbildungen des Genitale insbesondere isolierte Epispadien werden häufig übersehen [72].

Hintergrundinformationen zu 4.2 bis 4.4

Hauptziel pränataldiagnostischer Untersuchungen ist, bereits präpartal Gefährdungssituationen (für Mutter bzw. die Person mit den weiblichen Geschlechtsorganen und Kind) zu erkennen, um Komplikationen bzw. Schäden durch ein angepasstes prä-, peri- und postnatales Management zu vermeiden.

Vor Durchführung einer pränataldiagnostischen Maßnahme verlangt der Gesetzgeber eine umfassende und verständliche Aufklärung und Beratung der werdenden Eltern. In diesem Kontext ist insbesondere die Freiwilligkeit derartiger Untersuchungen und das „Recht auf Nicht-Wissen“ (Unterschied IIa- und IIb-Screening) zu berücksichtigen [73].

Optimalerweise sollten bereits vor Durchführung derartiger Untersuchungen die werdenden Eltern intensiv darüber nachdenken, was ein auffälliger Befund für sie bzw. ihre Lebenssituation bedeutet. Nach der Diagnose eines auffälligen Befundes haben Eltern in dieser schwierigen Phase Anspruch auf Beratung und psychosoziale Betreuung.

In der Schwangerschaft werden nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien [73] drei Ultraschalluntersuchungen empfohlen (I. Screening zw. 8+0 Schwangerschaftswoche (SSW) und 11+6 SSW, II. Screening zw. 18+0 SSW und 21+6 SSW und III. Screening zw. 28+0 SSW und 31+6 SSW), bei denen durch die betreuenden Fachärzt*innen vorgegebene Strukturen zu beurteilen sind. Darüber hinausgehende Ultraschalluntersuchungen können nach Indikation oder auf Wunsch (individuelle Gesundheitsleistung) durch spezialisierte Untersucher*innen durchgeführt werden.

Die fetale Harnblase ist in aller Regel ab der 11. SSW darstellbar. Während die Darstellung der fetalen Harnblase beim Routine-Ultraschallscreening nach der Mutterschaftsrichtlinie im ersten Trimenon nicht gefordert ist, soll nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) e. V. bei einer frühen Feindiagnostik bei der Beurteilung der fetalen Anatomie im I. Trimenon die kindliche Harnblase obligat dargestellt werden [74]. Nach der 12.-14. SSW ist üblicherweise eine Harnblasenfüllung nach einer Beobachtungszeit von etwa 30 min darstellbar.

Nach den deutschen Mutterschaftsrichtlinien [73] und nach den Empfehlungen der DEGUM zur Routine-Ultraschalluntersuchung und/oder der Feindiagnostik im II. Trimenon [75, 76] soll sowohl bei der Routine- als auch bei der spezialisierten Ultraschalluntersuchung die Darstellbarkeit der fetalen Harnblase dokumentiert werden. Hierbei ist zu beachten, dass das IIb-Screening freiwillig ist (Recht auf Nichtwissen) und die Darstellung der Harnblase im IIa-Screening nicht inkludiert ist. Die aktuelle Ultraschallvereinbarung im IIb-Screening sieht die Bilddokumentation unauffälliger Befunde nicht vor, wohl aber die schriftliche Dokumentation. Eine Bilddokumentation ist lediglich bei auffälligen Befunden vorgesehen.

Ist eine Blasendarstellung innerhalb von 30-60 min nicht möglich, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine urogenitale Fehlbildung vorliegt, weshalb kurzfristige Kontrollen, am besten in einem Zentrum/einer Einrichtung für Pränataldiagnostik oder bei einer versierten DEGUM II/III-Pränataldiagnostiker*in erfolgen sollen [72, 77, 78]. Wichtig ist festzustellen, dass DEGUM-Stufen oder Qualifikationen durch die DEGUM festgelegte Qualifikationsnormen sind, welche durch Zeugnisse bescheinigt sind oder als

Fähigkeiten und Fertigkeiten durch Prüfungen unter den entsprechenden Voraussetzungen bei der zuständigen Ärztekammer erworben wurden. Auch ohne eine erworbene DEGUM-Stufe kann somit ein/eine Pränataldiagnostiker*in mit entsprechenden Zeugnissen und Weiterbildung die Blasendarstellung vornehmen.

Hintergrundinformationen zu 4.5

Eine sichere pränatale Diagnosestellung ist nicht immer möglich – trotz der Fortschritte in der pränatalen Bildgebung werden pränatal nur ca. 10-69 % der BEEK-Fälle detektiert [44, 68, 70, 79, 80]. Wiesel et al. fassten die pränatale Diagnostik einer isolierten Blasenekstrophie in Europa zusammen (EUROSCAN-Studie) [80]: 53 % (10/19) der Blasenekstrophien wurden pränatal diagnostiziert, das mittlere Gestationsalter bei Diagnose betrug 18,5 SSW, von den zehn pränatal diagnostizierten Fällen der EUROCAT-Studie wurden sieben vor der 18. SSW detektiert und fünf der 19 (26 %) Kinder mit Blasenekstrophie wiesen assoziierte Malformationen auf. Eine deutsche Kohorte von isolierten Blasenekstrophien berichtet über ein mittleres Gestationsalter bei Detektion von 25,11 SSW [72] – die Unterschiede im Gestationsalter bei Diagnose sind mit den unterschiedlichen Regularien der Gesundheitssysteme erklärbar. Die pränatale Detektion einer OEIS erfolgt in Deutschland im Mittel mit 19,46 SSW [81]. Nach internationalen Angaben kann ein OEIS „zuverlässig“ mit 16 SSW diagnostiziert werden [71].

Die korrekte Charakterisierung und Klassifizierung dieser Defekte erfordert nicht nur Vertrautheit mit bildgebenden Befunden, sondern auch einen systematischen Ansatz, um diagnostische Verwirrung zu vermeiden. In unklaren Fällen kann das fetale MRT bei entsprechender Expertise genutzt werden, um ggf. zusätzliche Informationen zu liefern [68, 69, 82-86], wobei die Datenlage noch sehr gering ist.

Eine pränatale Karyotypisierung liefert für den Beratungsprozess der Familie keine relevante Zusatzinformation (siehe [Kapitel 3.4 Genetische Risikofaktoren](#)).

4.2 Pränatale Beratung und Management

4.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die pränatale Erstberatung über das peripartale und postnatale Management, die Möglichkeiten der operativen postnatalen Therapie und die zu erwartende Prognose in Hinblick auf Kontinenz, Nierenfunktion, Genitalfunktion, Fertilität und Lebensqualität soll interdisziplinär erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

4.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die pränatalen Erstberatungsgespräche sollten die Kontaktanbahnung mit einem spezialisierten Behandlungszentrum und der Selbsthilfegruppe beinhalten. Bei der Beratung sollte auf möglichst objektive Behandlungskriterien, Behandlungserfahrung (u. a. Versorgung von Neugeborenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex) und Fallzahlen verwiesen werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 4.6 bis 4.7

Wird präpartal eine Erkrankung aus dem BEEK diagnostiziert, sind keine weiteren speziellen pränataldiagnostischen/-medizinischen Maßnahmen für den verbleibenden Rest der Schwangerschaft erforderlich.

Wesentlich und forensisch bedeutsam ist eine detaillierte interdisziplinäre antenatale Aufklärung der Eltern über die Diagnose, postnatale Therapie und insbesondere der zu erwartenden Prognose des Kindes durch Pränataldiagnostiker*innen/Geburtshelfer*innen, Neonatologe*innen, Kinderurolog*innen und Kinderchirurg*innen. Diese Beratungsgespräche sollten auch die Kontaktanbahnung mit einem spezialisierten Behandlungszentrum [87, 88] und der Selbsthilfegruppe (siehe [Kapitel 5 Kontakt zur Peerberatung/Selbsthilfegruppe](#)) beinhalten. Obligat ist, dass die aufklärenden Ärzt*innen detaillierte Kenntnisse über das Krankheitsbild haben. Hinweise auf das etablierte europäische Referenznetzwerk des ERN eUROGEN sollten gegeben werden, da dort unabhängig zertifizierte Experten*innen gefunden werden können. Im Sinne des *informed consent* Prinzips sollte die Beratung möglichst objektiv erfolgen. Dazu gehört auch, dass die Behandlungsexpertise der operierenden Klinik offengelegt wird.

Für Betroffene und ihre Angehörigen existiert zudem eine laienverständliche Version dieser medizinischen Leitlinie, welche unter Beteiligung der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. erstellt wurde.

4.3 Geburtsplanung

4.8	Konsensbasiertes Statement
EK	Bei präpartal diagnostizierten Blasenektrophien und Epispadien ohne Neuralrohrdefekt ist eine Spontangeburt möglich. Eine Indikation zur elektiven Kaiserschnittentbindung aus fetaler Indikation besteht nicht.
	Konsensstärke: 100 %

4.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei pränatal diagnostizierter Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll die Entbindung latexfrei durchgeführt werden.
Evidenzlevel 4	Quellen: [89, 90]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 4.8

Bei einem Kind, bei dem präpartal eine Blasenektrophie vermutet wird, ist darauf zu achten, dass – wann immer möglich – die Geburt in einem Perinatalzentrum Level I/II stattfindet (siehe S2k-Leitlinie Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland [91]). Im Vordergrund steht hier die obligate und gesetzlich geforderte pädiatrische Expertise bei der Betreuung des Neugeborenen mit BEEK. Kommt ein Kind in der Peripherie zur Welt, bei dem die Blasenektrophie präpartal nicht bekannt war, das postnatal stabil ist, muss es nicht zwingend und unmittelbar nach der Geburt in ein Perinatalzentrum Level I/II verlegt werden. Rooming-in und Stillen ist zu unterstützen. Eine Trennung von Eltern und Kind ist nur bei gravierenden medizinischen Gründen erforderlich, um ein elternzentriertes Bonding zu ermöglichen [92].

Das geburtshilfliche Management einer schwangeren Betroffenen mit Blasenektrophie/Epispadie wird im Kapitel Nachsorge unter [12.3.1.5 Schwangerschaft und Geburt](#) dargestellt.

Hintergrundinformationen zu 4.9

Betroffene mit Blasenektrophie entwickeln eine expositionsabhängige Latexsensibilität, daher soll eine Expositionsprophylaxe bereits bei der Geburt erfolgen [89, 90]. Die Geburt (vaginale Geburt und/oder Sectio caesarea) und insbesondere die postnatale Betreuung sowie die neonatologische Untersuchung sollen immer latexfrei durchgeführt werden (siehe auch [Kapitel 6.2 Körperliche Untersuchung](#) und [7.3 Latexfreie Behandlung](#)).

5. Kontakt zur Peerberatung/ Selbsthilfegruppe

5.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Forschungsvorhaben in Hinblick auf den Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll die Selbsthilfegruppe mit eingebunden werden.
	Konsensstärke: 100 %

- Die deutsche Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. wurde 1998 als Elterninitiative gegründet und ist mittlerweile die größte BEEK-Selbsthilfegruppe Europas. In der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. sind über 300 Betroffene als aktive Mitglieder angemeldet. Sie finanziert sich durch Mitgliedsbeiträge und Spenden und erhält Fördermittel durch die gesetzlichen Krankenkassen gemäß § 20h SGB V. Auf der Website unter <https://www.blasenektrophie.de> sind neben Informationen über die Selbsthilfegruppe selbst, die Kontaktmöglichkeiten zur Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V., ihre vielfältigen Aktivitäten und medizinische Informationen zum BEEK bereitgestellt. Neben der Jahrestagung für Betroffene, Eltern und Familien, an dem neben gemeinschaftsbildenden Freizeitaktivitäten Expertenreferate und Workshops angeboten werden, finden einmal jährlich der sogenannte Betroffenen-Erwachsenen-Wochenend-Workshop für Betroffene von 18-99 Jahren statt. Zudem gibt es spezielle Jugendseminare für 14-18 Jährige und ein Kinderseminar für 10-14 Jährige mit Eltern/Zugehörigen mit jeweils individuellen altersbezogenen Themen, über die sich die Teilnehmenden verständigen. Eine weitere wichtige Aufgabe der Selbsthilfegruppe ist zudem die Beratung von ratsuchenden werdenden Eltern, bei deren Kind im Pränatalschall der Verdacht auf BEEK gestellt wurde (siehe [Kapitel 4.2 Pränatale Beratung und Management](#)).

Hintergrundinformationen zu 5.1

Kernaufgabe der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. ist und bleibt die Vernetzung Betroffener und deren Familien untereinander zum gegenseitigen Austausch und zur gegenseitigen emotionalen wie auch fachlichen Unterstützung in der Bewältigung der Krankheit und deren langfristigen Folgen. Bereitgestellt wird von der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. auch eine weitgehend unabhängige, auf den gesammelten Erfahrungen der Mitglieder basierende Unterstützung in Fragen medizinischer Entscheidungsfindung und der Suche nach geeigneten Behandlungszentren durch Befragung des medizinischen Expertenbeirats. Darüber hinaus unterstützt die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. auch wissenschaftliche Studien zur Erforschung der Ursachen des Blasenektrophie-Epispadie Komplex sowie auch der möglichen Langzeitfolgen und Lebensqualität der Betroffenen. Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. ist dazu ein integrales Mitglied im deutschlandweiten Forschungsnetzwerk CURE-Net (<https://www.cure-net.de>),

das 2009 gegründet wurde [93, 94]. So spielt die Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/Epispadie e. V. wie viele andere Selbsthilfegruppen weltweit auch eine aktive Rolle in der Forschungsanbahnung und -umsetzung [95]. Selbsthilfegruppen motivieren nicht nur ihre Mitglieder an Studien teilzunehmen, sondern werben auch aktiv finanzielle Forschungsgelder ein, wobei hierbei die Tatsache, dass in Europa und USA die meisten Selbsthilfeorganisationen als gemeinnützige Vereine nicht kommerziell ausgerichtet sind, nicht von Pharmakonzernen unterstützt und von engagierten Freiwilligen geleitet werden, vertrauensbildend wirkt [95].

Durch die aktive und frühzeitige Einbindung Betroffener und deren Familien kann die Relevanz, Qualität und auch Durchführbarkeit klinischer Studien erhöht werden, weshalb bei klinischen Studien, die u. a. durch öffentliche Gelder wie durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert werden sollen, Selbsthilfegruppen frühzeitig und obligat in die Planung mit eingebunden werden müssen.

Zudem wurde aus CURE-Net heraus der Nachsorgepass entwickelt, der analog dem U-Heft alters- und geschlechtsspezifische Untersuchungen und Informationen gibt, um somit die Versorgung der Betroffenen mit BEEK zu verbessern. Der Pass ist gegen eine Schutzgebühr in den begleitenden Kliniken und der Selbsthilfegruppe erhältlich.

Weitere Hilfestellung können auch, je nach Begleitfehlbildung, weitere Selbsthilfegruppen in Deutschland oder dem angrenzenden Ausland geben, wie die SOMA e. V. (<https://www.soma-ev.de/>) und die Selbsthilfegruppe Kloakenekstrophie (<https://www.kloakenekstrophie.org/>).

6. Postnatale Diagnostik

6.1 Erstversorgung durch die Neonatologie

6.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Abnabelung sollte bei Neugeborenen mit Blasenektrophie keine Nabelschurklemme, sondern eine Ligatur verwendet werden, um die Blasenplatte nicht zu irritieren.
	Konsensstärke: 100 %

6.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Spätabnabelung kann wie bei allen Neugeborenen so auch bei Neugeborenen mit Blasenektrophie die postnatale Adaptation und den Ausgangshämoglobin-Wert verbessern.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 6.1 und 6.2

Bei einem reifen Neugeborenen mit Blasenektrophie ohne Adaptationsstörung ist primär keine spezielle neonatologische Betreuung notwendig. Nach der Geburt wird die Nabelschnur in ausreichendem Abstand von der Blasenplatte (2-3 cm) abgebunden und möglichst nicht mit einer Nabelschnurklammer versorgt, damit die Mukosa der Blasenplatte nicht irritiert wird. Falls eine Nabelklemme angelegt wurde, wird diese zeitnah durch eine Ligatur ersetzt (siehe [Kapitel 6.3 Postnatale Pflege der Blasenplatte](#)).

Die sogenannte Spätabnabelung zur Transfusion des plazentaren Blutes ermöglicht eine bessere Adaptation des Neugeborenen und evtl. einen günstigeren Ausgangshämoglobin-Wert zur operativen Versorgung [96]. Bei einer Spätabnabelung ist es hilfreich, wenn das Kind nach der Geburt unterhalb der Plazenta liegt und die Nabelschnur auspulsiert, damit das Blut in das Kind gelangt. Dieser Transfusionseffekt ist nach wenigen Wochen wieder reversibel.

6.2 Körperliche Untersuchung

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Untersuchung der Neugeborenen mit Blasenektrophie soll latexfrei durchgeführt werden.

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Evidenzlevel 4	Quellen: [89, 90]
	Konsensstärke: 100 %

6.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der initiale Befund des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes soll präoperativ fotodokumentiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

6.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach der Geburt soll bis zur U2 durch eine klinische Untersuchung der Phänotyp des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes charakterisiert werden, da dies direkten Einfluss auf das postnatale Management und die Dringlichkeit der Vorstellung in einem Zentrum hat. Dazu soll die Beschreibung der Blasenplatte, des Anus, des Genitale und weiterer sichtbarer Fehlbildungen stattfinden.
	Konsensstärke: 100 %

6.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Kommunikation einer Erstdiagnose des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes sollen Eltern sachlich und ohne zeitlichen Druck informiert und unterstützend beraten werden. Diese Beratungsgespräche sollten die Kontaktabstimmung mit einem spezialisierten Behandlungszentrum und der Selbsthilfegruppe beinhalten. Bei der Beratung sollte auf möglichst objektive Behandlungskriterien, Behandlungserfahrung (u. a. Versorgung von Neugeborenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex) und Fallzahlen verwiesen werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 6.3

Die neonatologische Untersuchung wird immer latexfrei durchgeführt. Betroffene mit Blasenektrophie entwickeln eine expositionsabhängige Latexsensibilität. Genetische Prädispositionen spielen eine untergeordnete Rolle [90]. Die Analyse einer Fallserie 1999 zeigte eine Prävalenz der Latexsensibilität bei zwölf von 17 Blasenektrophie-Betroffenen (71 %). Davon waren sieben

asymptomatisch (58 %) und fünf (42 %) zeigten z. T. mehrere klinische Symptome aus dem allergischen Formenkreis: Vier symptomatische Betroffene präsentierten sich vorrangig mit einer Kontakturtikaria und bei einem Betroffenen kam es intraoperativ zu einem allergischen Schock [97]. Alle Blasenektrophie-Betroffenen mit Latexallergie waren mehrfach voroperiert. Die symptomatischen Betroffenen jedoch waren signifikant längeren Operationszeiten und signifikant mehr Jahren latexhaltigen Produkten ausgesetzt [89].

Daher soll eine Expositionsprophylaxe vom ersten Lebenstag an durchgeführt werden. Ganz entscheidend ist, dass besonders beim Primärverschluss der Blasenektrophie keinesfalls latexhaltige Materialien wie Handschuhe, Katheter, Zügel, Beatmungsschläuche etc. verwendet werden, die mit Schleimhäuten in Kontakt kommen. Diese Materialien sind heutzutage nahezu alle latexfrei. Aufgrund der potentiellen Konsequenzen ist dies auch heute noch besonders streng zu prüfen (Cave: Handschuhe).

Hintergrundinformationen zu 6.4 bis 6.6

Es erfolgt die übliche neonatologische Erstuntersuchung des Kindes von Atmung und des Herzkreislauf-Systems sowie die visuelle Untersuchung auf äußere Fehlbildungen. Die klinisch-urologische Untersuchung zeigt bei erfahrenem Untersucher*innen und in aller Regel, um welchen Phänotyp im Spektrum des BEEK es sich handelt. Lediglich bei seltenen Ekstrophievarianten, wie der gedoppelte Ekstrophie, können weitere Untersuchungen zur genauen Spezifizierung nötig sein. Eine Fotodokumentation wird empfohlen; die Photographien bleiben dabei Teil der Krankenakte. Dabei sind Größe und Beschaffenheit der Blasenplatte, das Vorhandensein von Polypen, der Urinfluss aus den Ostien, Beschaffenheit und Lage des Anus, bei Mädchen eine Beschreibung des Introitus vaginalis, bei Jungen die Beschreibung der Penis- und Glanskonfiguration wichtig. Die klinische Untersuchung des Genitales zeigt auch, ob ein Kryptorchismus oder Hodenhochstand oder eine doppelte Urethra vorliegt. Leistenhernien können aufgrund der verkürzten vorderen Beckenringstrukturen entstehen, klinisch sind sie vorrangig bei Jungen als offene Prozessus vaginales sichtbar. Die Häufigkeit offener Prozessus vaginales wird bei Jungen mit 56-86 %, bei Mädchen mit 8-44 % angegeben [17, 98, 99]. Vor dem Primärverschluss sind Inkarzerationen selten, da bei weit offenem Leistenring die Tendenz zur Inkarzeration gering ist. Wird bei der Primärrekonstruktion der offene Prozessus nicht korrigiert, steigt das Risiko der Inkarzeration auf 17 % an und ist in den ersten sechs Monaten nach Rekonstruktion am höchsten [99]. Daher empfehlen manche Autor*innen die Herniotomie beim Erstverschluss mit durchzuführen [98]. Bleiben die Prozessus beim Erstverschluss unversorgt, werden in der Folge in 39,6 % Herniotomien, in 64,2 % bei Jungen und in 5,3 % bei Mädchen notwendig (Lee 2021). Dies wird auch in einer schwedischen Studie bestätigt (41 %), zudem wurden dort bei 11 % ein Leistenhoden operiert [45].

Weitere Fehlbildungen: Eine große epidemiologische Studie in Deutschland zeigte, dass 59 % der Neugeborenen mit Blasenektrophie weitere Fehlbildungen außerhalb des BEEK-Spektrums aufwiesen [21]. Systematische

Studien aus England bestätigten die Prävalenz assoziierter teilweise gravierender Fehlbildungen in 31 % [44]. Diese Informationen sind wegen potentieller vorhersehbarer Auswirkungen auf die Primärrekonstruktion oder für den Langzeitverlauf wichtig und sollen, sobald sie erkannt sind, dokumentiert werden.

Für Betroffene und ihre Angehörigen existiert zudem eine laienverständliche Version dieser medizinischen Leitlinie, welche unter Beteiligung der Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/Epispadie e. V. erstellt wurde. Die Eltern werden nach der Geburt auf die Online-Version hingewiesen (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/043-058>).

6.3 Postnatale Pflege der Blasenplatte

Die Blasenplatte wird mit einer nicht haftenden fetthaltigen Wundgaze bedeckt, damit die Mukosa nicht durch die Umgebung oder eine Windel irritiert wird. Als geeignet erwiesen hat sich eine Wundgaze aus Zellulose, welche nur mit Vaseline oder Paraffin benetzt wird und keine Antibiotikazusätze enthält. Als Abdeckung über der Wundgaze bietet sich eine trockene sterile Kompresse an. Gaze und Kompresse werden bei jedem Wickeln erneuert.

Eine aseptische Behandlung ist in der häuslichen Umgebung nicht notwendig. Es ist möglich die Blasenplatte mit klarem unsterilem Leitungswasser/sterilem Kochsalz zu spülen. Eine systemische Antibiose ist grundsätzlich nicht erforderlich und befördert bekannt negative Risiken wie eine Pilzbesiedelung der Haut oder Resistenzentwicklungen [100]. Mitunter tritt eine entzündliche oder allergisch anmutende Umgebungsreaktion der Haut bzw. des paraekstrophem Streifens (Übergangszone der Blasenplatte zur Haut) auf, diese wird mit Hautschutzcremes behandelt. Abstriche sind direkt postpartal nicht zielführend.

6.4 Apparative Untersuchungen

6.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Abdomenübersichtsaufnahme des Beckens bei Neugeborenen mit Blasenekstrophie sollte bei einer Symphysenweite von mehr als 7 cm oder bei vermuteter Variante des knöchernen Beckens vor geplanter Osteotomie und in Rücksprache mit den operativ Mitbehandelnden erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

Eine Sonographie des oberen Harntraktes erfolgt nach frühestens 48 Stunden, um einen Ausgangsbefund der Morphologie des oberen Harntraktes zu erhalten. In der Regel besteht keine Dilatation des Nierenbeckenkelchsystems. Im Vergleich zu einer generellen Inzidenz von numerischen und strukturellen renalen Anomalien von 0,03-0,8 % fand eine große Institutsdatenbank bei Betroffenen mit klassischer Blasenekstrophie andere Harntraktanomalien in

2,8 % (13/462; [101]). Von den 13 hatten sechs eine Doppelnier (1,6-fach erhöhte Inzidenz zur Allgemeinbevölkerung), drei hypoplastische Nieren oder Nierenagenesie (9,1-fach erhöhte Inzidenz), zwei eine Beckenniere (4,3-fach erhöhte Inzidenz) und je ein Betroffener eine Nierenbeckenabgangsenge (3,2-fach erhöhte Inzidenz) und mulizystische Nierendysplasie (6,7-fach erhöhte Inzidenz). Assoziierte Anomalien des oberen Harntraktes traten in einer deutschlandweiten Erhebung des CURE-Nets in 17 % bei der klassischen Blasenektrophie auf, darunter Doppelnieren, renale Dys- oder Hypoplasien, Ureterektomie und vesikoureteraler Reflux [21]. Zudem hatte ein Neugeborenes zusätzlich eine Analtresie (2 %).

Epidemiologische Studien zeigten, dass Herzvitien im Kollektiv des BEEK in bis zu 18,9 % häufiger als im Normalkollektiv (1 %) auftreten [21, 35]. Daher ist auch eine Echokardiographie vor dem Primärverschluss notwendig.

Obwohl die Blasenektrophie per se kein Risiko für eine kongenitale Hüftdysplasie darstellt, ist wie bei anderen Risikoschwangerschaften, eine Hüftsonographie früh - zumindest definitiv vor geplanter Operation - empfehlenswert [102].

Anders als bei der Kloakenektrophie sind bei der Epispadie und der klassischen Blasenektrophie Wirbelsäulenfehlbildungen in teilweise großen, europäischen Registerstudien nicht beschrieben [21, 39, 44, 46], weshalb eine Wirbelsäulensonographie nicht zwingend nötig ist. Liegt eine Exstrophievariante oder eine andere mit sakraler Fehlbildung potentiell assoziierte Anomalie wie ein anorektale Malformation vor, macht eine Wirbelsäulensonographie Sinn.

Hintergrundinformationen zu 6.7

Eine Abdomenübersichtsaufnahme mit Becken erfolgt nur, wenn die Symphysenweite klinisch mehr als 7 cm beträgt oder eine Osteotomie geplant ist. Vor allem bei Ekstrophievarianten im Übergang zur Kloakenektrophie sollten die weiteren diagnostischen Schritte mit den behandelnden Kinderorthopäd*innen oder Kinder- und Jugendchirurg*innen abgestimmt werden. Eine weitere apparative Diagnostik, insbesondere MRT, ist bei der klassischen Blasenektrophie und der isolierten Epispadie vor der primären Versorgung nicht notwendig.

6.5 Indikation zur weiteren Diagnostik

Spezielle Laboruntersuchungen sind nach der Geburt nicht notwendig. Nach der Geburt wird physiologischer Weise die Blasenplatte rasch mit Hautkeimen besiedelt. Abstriche direkt nach Geburt sind nicht erforderlich. Eine antibiotische Therapie ist postnatal allein aufgrund der Blasenektrophie nicht nötig. Vor der geplanten Rekonstruktion ist eine Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*-Besiedelung des Kindes mittels Nasenabstrich bei entsprechender Anamnese wie vormaligen Klinikaufhalten, Antibiotikatherapien oder einem entsprechenden Herkunftsland, auszuschließen [103]. Zu diesem Zeitpunkt ist auch ein Abstrich von der Blasenplatte möglich, um ggf. die perioperative antibiotische Prophylaxe anzupassen. Die Durchführung einer Urinabnahme aus

den Ostien ist direkt intraoperativ als erster Schritt beim Rekonstruktionseingriff in Narkose durchführbar.

6.6 Entlassung nach Hause

Ziel muss es sein, das Kind zusammen mit der Mutter nach Hause zu entlassen, nachdem die Familie in der Versorgung der Blasenplatte angeleitet ist. Eine verlängerte stationäre Überwachung, auch auf der pädiatrischen Normalstation ist alleine wegen der Blasenektrophie nicht erforderlich.

7. Managementstrategien postpartal

7.1 Primärverschluss

7.1.1 Grundsätzliche Konzepte und operative Gesichtspunkte

Wie der Verschluss einer Blasenektrophie bestmöglich durchgeführt wird, ist noch immer Gegenstand der Diskussion.

Weltweit haben sich methodisch „Schulen“ entwickelt, die ihre Konzepte in sich konsequent und mit Modifikationen über Jahrzehnte nunmehr durchgehend verfolgen. In den letzten Jahren wurden erfreulicherweise zunehmend Langzeitergebnisse publiziert, die eine doch umfassendere, wenngleich retrospektive Bewertung der einzelnen Konzepte in Einzelaspekten erlauben. Systematische Vergleiche der verschiedenen Techniken jedoch fehlen. Die Literatursuche zur Überlegenheit einer operativen Technik bezüglich der BEEK-Behandlung ergab dadurch hauptsächlich retrospektive Kohortenstudien mit kleinen Fallzahlen (Spanne der Patientenzahlen: 12-722, im Median 38). Weiterhin konnten aber auch vier Studien [104-107] mit prospektiven Kohorten und eine systematische Übersichtsarbeit inkludiert werden [108].

Die etablierten Konzepte unterscheiden sich in Hinblick auf:

1. den empirisch festgelegten Zeitpunkt des Verschlusses:
 - sofortig (*immediate closure*: innerhalb der ersten 24-72 Lebensstunden)
 - verzögert (*delayed closure*: im Alter von vier bis acht Lebenswochen)
2. die Anzahl der Rekonstruktionsschritte
 - einzeitig (*single stage approach*)
 - geplant zwei- bis dreizeitig (*staged approach*)
3. den Verschluss des Beckens
 - mit oder ohne Verschluss des Beckens
 - in Hinblick auf die Art des Beckenverschlusses: Zuggurtung, verschiedene Arten der Osteotomie

1. Zeitpunkt des Verschlusses

Unterschiede in der Definition des frühen Zeitpunktes:

Einige Autor*innen definieren analog der Definition der Neonatalperiode einen sofortigen oder neonatalen Verschluss in einem Zeitraum bis zum 30. Lebenstag [109], andere vom ersten bis dritten Lebenstag [110, 111]. Weitere Autoren bezeichnen einen Blasenverschluss als „sofortig“ innerhalb von sieben, als „verzögert“ nach dem siebten Lebenstag [112].

Argumente für den sofortigen Verschluss (*immediate closure*) innerhalb der ersten 72 Lebensstunden, hauptsächlich vertreten durch die „Schule“ in Baltimore (siehe auch [7.1.2 Zeitpunkt der Primäroperation](#)) in Hinblick auf:

- die Blase:
 - frühes Benetzen der Blase mit Urin verbessert Blasenentwicklung in Hinblick auf die spätere Kapazität [109, 111, 113]

- kürzerer Kontakt zu den die Blasenentwicklung beeinträchtigenden Umweltkontakten
 - weniger entzündliche Veränderungen [27, 114, 115]
 - weniger Plattenepithelmetaplasie [28]
- das Becken: in den ersten 72 Lebensstunden ist in etwa 50 % ein Beckenverschluss ohne Osteotomie möglich (wird in Narkose von Expert*innen beurteilt) [113]
- die Morbidität: niedrigere 30 Tage Morbidität durch niedrigere Osteotomierate; weniger Bluttransfusionen, weniger Wundheilungsstörungen [112, 116].

Argumente für den verzögerten Verschluss im Zeitraum von vier bis acht Lebenswochen (*delayed closure*) [117]

- spannungsfreier Beckenverschluss auch in diesem Lebensalter noch möglich
- stabilisierte Nieren- und Organfunktionen ab der vierten Lebenswoche
- niedrigeres Narkoserisiko
- Schmerzmanagement mittels Periduralkatheter standardmäßig möglich [118-121]
- Etablierung einer ungestörten Mutter-Kind-Bindung, z. B. durch Ermöglichen des Stillens
- Zeit für Psychoedukation durch umfassende Beratung, Kontakt zur Selbsthilfegruppe ggf. psychologische Unterstützung, Möglichkeit zum Einholen einer Zweitmeinung (wissenschaftlich nicht analysiert, im klinischen Alltag jedoch bedeutend)

2. Anzahl der Rekonstruktionsschritte

Argumente für ein einzeitiges Verfahren:

- idealerweise als **ein** Kombinationseingriff von Blase, Becken und Genitale
- anatomische Einheit von Blase, hinterer Harnröhre und Genitale bleibt gewahrt
- wenig Narben bzw. Defektheilungen erleichtern die Rekonstruktion
- frühes Benetzen der Blase gegen dosierten infravesikalen Widerstand fördert die Kontinenzentwicklung

Argumente für ein mehrzeitiges Verfahren

- niedriger infravesikaler Widerstand (ggf. nur durch Tubularisierung der Urethra) ermöglicht eine ungestörte Blasenentwicklung durch Schutz der vulnerablen Blasenschleimhaut im Verlauf
- geringer infravesikaler Widerstand schützt den oberen Harntrakt
- Peniskorrektur mit sechs bis zwölf Monaten bei schon größeren anatomischen Verhältnissen
- Kontinenzprozedur gezielt im Vorschulalter möglich, wenn das Kind zur Mitarbeit bereit ist

3. Beckenverschluss

Lange Zeit wurde dogmatisch konstatiert, dass ein sicherer Beckenverschluss für eine erfolgreiche Rekonstruktion essentiell sei. Diskussionen gibt es jedoch nicht nur über die Notwendigkeit und die Technik einer Osteotomie, sondern auch bis zu welchem Alter ein Verschluss ohne Osteotomie möglich ist.

Argumente für den Verschluss mit Zuggurtungstechnik:

- geringer zusätzlicher operativer und zeitlicher Aufwand
- bis zu einer Symphysendiastase von 7 cm durchführbar [117]
- wenig Komplikationen [117, 122]
- sicherer Becken- und Blasenverschluss erreichbar in 93,9 % [122, 123]
- partielle Re-Dehiszenz der Symphyse im Verlauf unabhängig von initialer Beckenverschlussstechnik [124, 125]
- im Vergleich zum komplett offen gelassenem Becken signifikant seltener Auftreten eines Uterusprolaps auch nach Symphysenapproximation ohne Osteotomie [126]

Argumente für Verschluss mit Osteotomie:

- gute Mobilität der Symphysenäste unabhängig von Ausgangslage, wie z. B. beim misslungenen Verschluss (*failed closure*), Sekundäreingriffen, weiter Diastase, bei einem intraoperativ als „rigide“ eingeschätzten Beckenbefund (d. h. das Becken kann beim Erstverschluss in Narkose durch erfahrene/erfahrenen Untersucher*in nicht problemlos zusammengezogen werden) [113]
- Verzicht auf Osteotomie sei Hauptrisikofaktor für misslungenen Verschluss [127]
- bessere Kontinenzprognose durch Adaptation des Beckenbodens [110]
- verhindern des Uterusprolaps durch Adaptation des Beckenbodens

Argumente für ein offenes Becken:

Systematische Publikationen zu den Langzeitauswirkungen bei offen gelassenem Becken z. B. nach Harnableitung oder RSTM (*radical soft tissue mobilization*) sind nur sporadisch vorhanden. Im Kleinkindalter scheint die RSTM ohne Symphysenapproximation möglich zu sein; jedoch traten in 30 % urethrokutane Fisteln [128] und in 21 % Blasendehiszenzen [129] auf. Initial mit der RSTM operierte adoleszente Mädchen mit offenem Becken zeigten inspektorisch keinen Uterusprolaps bei einem nicht weiter klassifizierten „abnormen“ Aussehen der vorderen Beckenwand [130].

4. Allgemeine operative Gesichtspunkte

Wie bei allen rekonstruktiven Eingriffen im Säuglings- und Kindesalter gelten die Prinzipien einer atraumatischen Operationstechnik. Dazu sind neben der Verwendung einer für den/die Operateur*in angepassten optischen Vergrößerung, ein entsprechendes Instrumentarium, bipolare Koagulation und resorbierbare synthetische Fäden in feinen Fadenstärken zu verwenden (vgl. Kapitel 2, S2k Leitlinie zur operativen Behandlung der distalen, mittleren und proximalen Hypospadie [131]). Für die symphysennahe Präparation ist auch die Verwendung von monopolarer Strom mit speziell entwickelten Kauter-Nadeln möglich. Bei blockbaren Kathetern besteht die Gefahr von Blasenkrämpfen, welche bei einer sicheren Ableitung mittels weicher Polyvinylchlorid-Ernährungs sonden oder dem sogenannten „*Dripping-Stent*“ in der klinischen Erfahrung weniger häufig auftreten. Da der vorzeitige Katheterverlust zu unvorhersehbaren Komplikationen führen kann [132], werden die Katheter ausreichend gesichert und z. B. außen am Kind angenäht. Neben der Harnröhrenschienung macht eine zweite suprapubische Blasenableitung Sinn.

Ebenso wird kindgerechtes Schienen- und Drainagematerial verwendet. Spezifische Empfehlungen zur perioperativen antimikrobiellen Prophylaxe in der Rekonstruktion des BEEK gibt es nicht. Aufgrund des Einbringens von Fremdmaterial bei der Osteosynthese bzw. der Kordeln bei der Zuggurtungstechnik, den zahlreichen einliegenden intraluminalen Sonden und Wunddrainagen sowie der Art des operativen Eingriffs (Kontaminationsgrad) ist eine perioperative antimikrobielle Prophylaxe grundsätzlich indiziert [133]. Die Wahl der antiinfektiven Substanz ist an die jeweiligen hausinternen Standards anzupassen (*Antibiotic Stewardship*).

7.1.2 Zeitpunkt der Primäroperation

7.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex sollte der Primärverschluss der Blase nicht später als im neunten Lebensmonat erfolgen.
Evidenzlevel 3	Quelle: [109]
Konsensstärke: 100 %	

Hintergrundinformationen zu 7.1

Für den verzögerten Verschluss jenseits der Neonatalperiode sprechen bei gleich guter Machbarkeit und ähnlichem operativen Aufwand vor allem die generellen Vorteile für den jungen Säugling. Jedoch sollte in Hinblick auf das zu erwartende Blasenwachstum der primäre Rekonstruktionszeitpunkt nicht nach dem sechsten bis neunten Lebensmonat prolongiert werden (Wu, Maruf et al. 2020). Jenseits der vierten Lebenswoche ist der Säugling aus pädiatrischer Sicht stabiler, weshalb mit einer schnelleren Rekonvaleszenz zu rechnen ist. Vergleichende Studien, die eine geringere Morbidität beim verzögerten als beim sofortigen Verschluss im gleichen Zentrum belegen, gibt es nicht. Zwei Publikationen von Zahlen der *National Surgical Quality Improvement Program Pediatric* (NSQIP-P) Datenbank aus den Jahren 2012–2015 und 2012–2019 zeigen, dass im Vergleich zu frühen Verschlüssen die verzögerten Verschlüsse eine höhere 30 Tage Morbidität aufgrund höherer Transfusionsraten aufwiesen. Als mögliche Ursache für die Transfusionsrate wurde die beim verzögerten Verschluss häufiger nötige Osteotomie angeführt (25,0 % beim frühen Verschluss vs. 48,3 % beim verzögerten Verschluss [112]). Zudem traten Wunddehiszenzen bei verzögerten Verschlüssen häufiger auf als bei frühen Verschlüssen [116]. Der systematische Bias der Studien ist die Analyse der Ergebnisse aus multiplen Institutionen mit sehr unterschiedlicher operativer Erfahrung [116].

Ein intra- und postoperatives Schmerzmanagement mittels Periduralkatheter (PDK) ist beim verzögerten Verschluss mittlerweile anerkannter Standard und ist im Säuglingsalter bei dieser seltenen Anomalie vergleichsweise gut untersucht (siehe [7.2.2 Periduralkatheter](#)) [118-121].

Generelle psychosoziale Auswirkungen operativer Traumata für Eltern und Kind wurden in den letzten Jahren zunehmend evaluiert und sind für das Outcome ein ebenso wichtiger Parameter wie andere vergleichsweise besser messbare physische Faktoren [134]. Ein früher und traumatischer Eingriff in die Mutter-Kind-Interaktion wird allgemein als hinderlich interpretiert, was für ein verzögertes Vorgehen spricht. Auch die Zeit für Psychoedukation durch umfassende Beratung und Information über die Anomalie gerade für Eltern, die sich noch nicht mit der Anomalie auseinandersetzen konnten, die Möglichkeit Kontakt zur Selbsthilfegruppe aufzunehmen und zum Einholen einer Zweitmeinung sind ebenso wichtig wie die Unterstützung bei der akuten Krankheitsbewältigung der Familie. Diese Themen sind zwar nicht systematisch untersucht, sind aber durch Berichte der Selbsthilfegruppe und aus dem klinischen Alltag absolut nachvollziehbar.

Entzündliche Veränderungen der Blasenschleimhaut, die durch Umwelteinflüsse entstehen, sind das Hauptargument ekstrophe Blasen in den ersten Lebenstagen zu verschließen [27, 28, 114, 115]. Longitudinale Untersuchungen, die den Verlauf der beim Erstverschluss erhobenen Befunde beobachten, sind selten [30, 135]. Durch den Umweltkontakt der Blasenplatte hervorgerufene histologische Veränderungen im Sinne einer reduzierten Expression von Uroplakin-II und einer höheren Rate an plattenepithelialer Metaplasie wurden beim verzögerten Verschluss häufiger detektiert als beim frühen Verschluss [28]. Diese Autor*innen attestierten ekstrophen Blasen beim neonatalen Verschluss ein höheres Wachstums- und Differenzierungspotential [28]. Biopsate aus Blasen nach verzögerten Primärverschlüssen zeigten in 32 % eine normale Differenzierung und in zwei Drittel im Langzeitverlauf persistierende urotheliale Veränderungen, sowohl histologisch als auch auf Proteinebene [30, 135]. Die klinische Relevanz dieser Befunde, die dennoch selektive Momentaufnahmen darstellen, ist noch unklar und bedarf weiterer systematischer Untersuchungen.

Für das Hauptargument, die Blase würde durch den verzögerten Verschluss schlechter wachsen, gibt es widersprüchliche Belege. Ferrara et al. führten eine einzelne Zystographie im Alter von einem Jahr durch und fanden im Vergleich keine signifikante Kapazitätseinbuße bei verzögerten Blasenverschlüssen zwischen dem ersten und neunten Lebensmonat [136]. Wu et al. analysierten serielle Blasenkapazitätsmessungen in Narkose und fanden für Verschlüsse jenseits des vierten bis sechsten Lebensmonats, definitiv aber nach dem neunten Lebensmonat, ein schlechteres Blasenwachstum im Verlauf [109].

7.2 Anästhesie und postoperative Schmerztherapie

7.2.1 Allgemeine Prinzipien

Die postnatale Indikation zur Rekonstruktion des BEEK wird in der Literatur nicht diskutiert. Lediglich der Operationszeitpunkt des Blasenektrophieverschlusses liegt entweder in oder nach der risikobehafteten Neonatalperiode (siehe [Kapitel 7.1.2 Zeitpunkt der Primäroperation](#)). Eine isolierte Epispadie wird meist nach dem ersten Geburtstag operativ versorgt (siehe [Kapitel 8.3.2 Outcome](#)). Der Blasenektrophieverschluss wird als extraperitonealer Eingriff schon aufgrund seiner Dauer von mehreren Stunden von kieranästhesiologischer Seite als Eingriff mittlerer Risikostufe eingeschätzt. Bei meist fehlenden Begleiterkrankungen sind Alter und Gewicht bei Operation die wesentlichen Risikokriterien. Anästhesierelevant sind zudem die kürzlich nachgewiesene erhöhte Inzidenz von kardialen Fehlbildungen von 18,9 % [35]. Jedoch war der peri- und postoperative Verlauf von Betroffenen mit oder ohne kongenitalen kardialen Fehlbildungen gleich [35]. Postoperativ werden nahezu alle Patient*innen zur Optimierung der Schmerztherapie und des Volumen- und Elektrolytmanagements auf einer Kinderintensivstation überwacht (in 90 %; [104]). Die intraoperativen Schmerzen entstehen hauptsächlich durch das Zusammenziehen der Symphyse und der Rektusmuskeln, zudem erhöht sich der intraabdominelle Druck. Durch die Schmerztherapie sollen schmerz- und abwehrbedingte abdominelle Scherkräfte minimiert werden, welche Zugkräfte auf die Symphysennaht bringen und damit eine Blasendehiszenz auslösen können [137]. Nach dem Verschluss der Blase treten hauptsächlich krampfartige, teilweise schwer kontrollierbare Blasenschmerzen auf.

Ein optimales perioperatives Schmerzmanagement hat nicht nur positive Auswirkungen auf die physische Stabilität der Patient*innen und die postoperativen Komplikationen, sondern auch auf die spätere individuelle Schmerzverarbeitung. Außer Frage stehen heute die Vorteile der Regionalanästhesie in Kombination mit der Allgemeinanästhesie. Die weitere Schmerztherapie erfolgt meist in den Kliniken nach den durch den Gemeinsamen Bundesausschuss-Beschluss verbindlichen abteilungsübergreifenden Schmerzstandards.

7.2.2 Periduralkatheter

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei der Rekonstruktion des Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll den Kindern für die intra- und postoperative Schmerztherapie eine Periduralkatheter-Versorgung angeboten werden.
Evidenzlevel	Quellen: [118-121]

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung
3	
	Konsensstärke: 100 %

7.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex wird bei der Rekonstruktion zusätzlich zur Allgemeinanästhesie die Gabe von systemischen Anticholinergika zur Entspannung des Blasenmuskels empfohlen. Diese werden perioperativ in Standarddosierung aufgrund des Alters meist als <i>Off-label use</i> Medikation eingesetzt.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 7.2

In den Kliniken in Deutschland, die Blasenektrophieerstverschlüsse durchführen, wird heute routinemäßig eine Schmerztherapie über einen PDK angeboten. Zur Bewertung der Sinnhaftigkeit der Regionalanästhesie beim Blasenektrophieverschluss liegen fünf retrospektive Kohortenstudien vor, vier davon aus kinderurologisch-kinderchirurgischen Kliniken mit ausschließlich BEEK-Betroffenen [104, 118, 120, 121] und eine aus einer anästhesiologischen Klinik mit einem gemischten pädiatrischem Krankengut [119].

Die CURE-Net Daten zeigen eine geänderte Praxis der Schmerztherapie beim Blasenektrophieverschluss in Deutschland über die Zeit. Im Zeitraum von 2009–2016 wurden 64 % der prospektiv beobachteten BEEK-Betroffenen mit einem mehrzeitigen Verfahren mit einem PDK versorgt, in der Zeit vor 2009 dagegen nur 39 % der Querschnittskohorte [104]. Bezogen auf alle Studienteilnehmer*innen wurden signifikant mehr BEEK-Betroffene in der Gruppe nach 2009 als vorher mit einem PDK versorgt ($p=0,017$). Regionale Unterschiede scheinen möglich; zudem zeigen die Rohdaten eine hohe Rate an fehlenden Werten zur Frage der PDK-Versorgung [104].

Die Gruppe von Bueno-Jimenez et al. 2020 verglich bei gleichem Immobilisationsmanagement für drei Wochen und gleicher präoperativer Symphysenweite den Erfolg von Blasenektrophieverschlüssen am ersten Lebenstag ($n=13$) mit sogenannten verzögertem Verschluss im Alter von im Median 56,5 Tagen ($n=6$) [118]. Die am ersten Lebenstag operierten Neugeborenen wurden fünf Tage beatmet und muskelrelaxiert; zwei dieser Verschlüsse verliefen nicht erfolgreich (15 %). Beim verzögerten Verschluss wurden die Säuglinge postoperativ extubiert und mit Hilfe eines PDK analgesiert; diese Verschlüsse verliefen in 100 % erfolgreich [118]. Weitere

Outcomeparameter wie der Schmerzmittelbedarf, Schmerz-Scores oder der Beginn der Oralisierung der Nahrung wurden nicht dokumentiert.

Okonkwo et al. 2019 berichtet über 42 verzögert verschlossene BEEK-Betroffene, von denen 27 Betroffene mit Kaudalkathetern und 15 mit einer Kaudalanästhesie mit anschließenden Opioidgaben behandelt wurden [120]. Die Schmerz-Scores der Säuglinge mit kontinuierlicher Analgesie via Kaudalkatheter zeigten signifikant niedrigere Werte als die der Säuglinge mit Kaudalanästhesie und anschließender intravenöser Opioidgabe. Opioidassoziierte Nebenwirkungen wie Pruritus traten, wie zu erwarten, bei der intravenösen Opioidgabe signifikant häufiger auf. Übelkeit und Erbrechen fand sich in der Gruppe der Kaudalkatheter in 8 %, in der Gruppe der intravenösen Opioidgabe in 25 %. Die Autoren geben auch an, dass durch den Einsatz des Kaudalkatheters die Säuglinge früher orale Nahrung aufnehmen konnten (2011 nach im Median 29,4+/-8,3 Stunden, in 2015 nach 4,8+/-3,1 Stunden [120]).

Rubenwolf et al. 2011 verglich in einer Kohorte von 21 Säuglinge gleichen Alters mit BEEK und Blasenektrophieverschluss, 15 mit PDK und sechs ohne PDK, in Hinblick auf die Länge des stationären Aufenthaltes, die Operations- und Beatmungsdauer, Extubation nach Operationsende und die Länge des Intensivaufenthaltes [121]. Numerisch schienen alle Parameter bei der mit PDK versorgten Population kürzer zu sein; Signifikanzniveaus wurden bei insgesamt kleiner Fallzahl nicht angegeben. Beispielsweise erfolgte die Extubation nach Operationsende mit PDK im Mittel nach 59 min (Standardabweichung (SD) 129, Spanne: 5-408 min) und ohne PDK nach 210 min (SD 197, Spanne: 120-600 min). Der periphere Schmerzmittelbedarf und auch die anticholinerge Spasmolytikagabe waren ohne PDK höher. Der Zeitpunkt der ersten postoperativen Nahrungsaufnahme und des Ingangkommens des Darmes war bei Kindern mit PDK mit 0,6 Tage kürzer als ohne PDK (0,8 Tage). Die beobachteten Unterschiede blieben jedoch gering [121].

Zuletzt wurde der intraoperative Fentanylverbrauch bei einer gemischten Kohorte, in der sich auch neun Betroffene mit BEEK befanden, evaluiert [119]. Kinder mit PDK benötigten weniger Fentanyl (2,6 mcg/kg (0,4,5) vs. 3,3 mcg/kg (2,4;5,8), $p = 0,019$) und weniger Morphin (6 % (3/47) vs. 26 % (9/35), $p=0,014$) in der univariaten Analysis. Nach der Adjustierung von Alter und Notfallsituationen zeigte sich ein geringerer Morphinverbrauch in der PDK-Gruppe [119].

Multizentrische Studien konnten die Sicherheit der Regionalanästhesie bei jungen Kindern und Säuglingen zeigen [119]. Da aber die Anlage eines PDK im Säuglingsalter technisch herausfordernd ist, muss im Zentrum eine entsprechende Expertise vorhanden sein. In einer Risiko-Nutzenabwägung müssen die Eltern über seltene aber mögliche Komplikationen wie Katheterfehlfunktionen, mögliche Kontamination des PDK-Katheters und versehentliche Gefäßpunktion aufgeklärt werden. Sehr selten können Langzeitkomplikationen mit einer Inzidenz von 0,3 % (95 % KI 0,08 %-1,8 %) auftreten, was klinisch als geringfügig eingeschätzt wird [138]. Wenige

Einzelfallberichte berichten über bleibende neurologische Schäden sowie Paralysen [139].

In Anbetracht der positiven Auswirkungen auf das Gelingen der Rekonstruktion beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll den Kindern eine PDK-Versorgung angeboten werden, da die Versorgung mit dem PDK das Outcome verbessert, eine frühere Nahrungsaufnahme und eine bessere und weniger nebenwirkungsbehaftete Schmerzkontrolle erlaubt.

Hintergrundinformationen zu 7.3

Als mögliche Ursache der oft ausgeprägten, teilweise sehr schmerzhaften Blasenkrämpfe werden in [Kapitel 2 Definition und Klassifikation der Phänotypen](#) die Besonderheiten der Struktur und Innervation der Blasenwand beim BEEK wie auch bei der Blase der isolierten Epispadie angeführt [10]. Diese werden im postoperativen Verlauf hauptsächlich verursacht und unterhalten durch mechanische Irritationen von Katheter-, und Nahtmaterial. Zur Vorbeugung und Begrenzung dieser Schmerzen ist eine perioperative Epiduralanalgesie am besten in Kombination mit systemisch eingesetzten Anticholinergika sowie möglichst wenig und zeitlich begrenzt verbleibendes möglichst weiches Kathetermaterial hilfreich. Anticholinerge Substanzen können bereits im Operationsraum begonnen und überlappend intravenös und später oral fortgeführt werden. Für das verwendete Butylscopolaminiumbromid liegen im entsprechenden Altersbereich und bei einer kontinuierlichen Applikation keine Tageshöchstdosen vor. Eine Orientierung bietet die für Kinder ab sechs Jahren und Jugendliche angegebene Dosis entsprechend 0,3 bis 0,6 mg/kg Körpergewicht (Tagesdosis: bis 1,5 mg/kg Körpergewicht). Studien, die die Wirksamkeit bzw. das Nebenwirkungsspektrum einzelner anticholinergischer Substanzen bei dem BEEK untersucht bzw. verglichen haben, liegen nicht vor. Verwiesen wird auf die S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie [140]. In der klinischen Praxis hat sich orales Oxybutinin bewährt, das bis zur Höchstdosis von 0,4 mg/kg Körpergewicht in kleinen bis kleinsten Dosen oral über den Tag verteilt verabreicht werden kann. Die intravesikale Applikation von Oxybutinin ist denkbar, oft aber nicht praktikabel. Zur transdermalen Applikation im Kindesalter liegen keine Erfahrungen vor; zudem ist bei handelsüblichen Dosierungen eine Anwendung im Kinderbereich schwierig. Aus Erfahrungen bei neurogenen Blasenfunktionsstörungen und der überaktiven Blase im Kindesalter ist bekannt, dass Effekte und Nebenwirkungen individuell unterschiedlich ausfallen. Der Einsatz weiterer Anticholinergika wie Trosipiumchlorid, Tolteroidin, Propiverin und Solifenacin sind ebenfalls als *Off-label* Anwendung je nach Zulassungsbeschränkungen und nach vorheriger schriftlicher Aufklärung der Eltern möglich. Die evidenzbasierten Ergebnisse weniger randomisierter Studien bei Kindern mit funktionellen Blasenfunktionsstörungen sind weitestgehend übertragbar [141-143].

Anders als im Erwachsenenalter ist im Kindesalter aufgrund der Ermangelung von Alternativen eine *Off-label* Anwendung nicht nur häufig notwendig, sondern auch medizinisch geboten [144]. Europäische Daten einer systematischen

Übersichtsarbeit zeigen *Off-label use*-Verordnungen als häufiges Phänomen im Kinderbereich (stationären 13-69 %, ambulant 2-100 % [145]). Dabei tragen die Verordnenden die Verantwortung für die Arzneimittelverordnung, welche in Hinblick auf Dosierungen nach der vorhandenen Evidenz zu richten ist, z. B. nach den Empfehlungen der Kinderformularium.de Datenbank (<https://kinderformularium.de>) [146]. Über *Off-label* Anwendungen muss immer aufgeklärt und auf resultierende mögliche Haftungskonsequenzen hingewiesen werden (besondere Aufklärungsverpflichtung). Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig. Regressforderungen der Kostenträger können sich möglicherweise ergeben. Wenngleich dies für preiswerte Generika (z. B. Oxybutynin oral) nicht zu erwarten ist, sollten für teure z. B. intravesikale Applikationen nach vorheriger Begründung (wie bspw. dem Versagen einer oralen Therapie) eine Genehmigung beim Kostenträger eingeholt werden. Rechtlich bindend zum Zulassungsstatus sind die Angaben in der Fachinformation.

Allgemein ist eine *off-label* Behandlung zulässig und wird von den Krankenkassen erstattet, wenn es

- sich um schwerwiegende/lebensbedrohliche Erkrankungen handelt
- keine therapeutischen Alternativen bestehen (beim BEEK gegeben)
- sichere Hinweise existieren, dass die Therapie wirksam ist.

7.3 Latexfreie Behandlung

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Die Untersuchung und Behandlung der Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll latexfrei erfolgen.
A	Bei entsprechender Anamnese einer koexistenten Atopie und vorheriger allergischer Reaktionen soll eine dermatologische Allergieabklärung erfolgen.
Evidenzlevel	Quelle: [89, 90, 147]
3	
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformation zu 7.4

Die postnatale Untersuchung und der initiale Blasenektrophieverschluss werden grundsätzlich latexfrei durchgeführt (siehe [Kapitel 6.2 Körperliche Untersuchung](#)). In einem Kollektiv von Kindern mit Niereninsuffizienz zeigte ein Drittel aller Kinder mit zugrundeliegenden urogenitalen Malformationen entweder eine symptomatische Latexallergie oder eine symptomlose Latexsensitivität. Dabei hatten die Anzahl der Eingriffe (>3), die Art der Eingriffe (68 % hatten Eingriffe am Harntrakt), das Alter bei Operation (<1. Lebensjahr) und eine inherente Atopie-Neigung einen signifikanten Einfluss auf die

Ausbildung einer Latexallergie bzw. Latexsensitivität [148]. In der systematischen Literaturrecherche zur Blasenektrophie fanden sich je eine Fall-Kontrollstudie und eine Kohortenstudie und zwei retrospektive Fallserien, alle Studien älteren Datums [89, 90, 147, 149]. Monito et al. testeten 40 BEEK-Betroffene auf die Latexallergie prädisponierende Polymorphismen der IL 13 und IL 18 Produktion und fanden keine erhöhte angeborene Allergieneigung beim Vergleich von BEEK-Betroffenen mit positiven IgE, mit negativen IgE und negativen Immunglobulin E (IgE) ohne klinische Symptome [90]. Damit bewiesen sie, dass die Exposition eine größere Rolle spielt als eine genetische Neigung. Im Regressionsmodell hatten BEEK-Betroffene mit höheren IgE-Spiegeln häufiger Operationen durchgemacht [90].

Ricci et al. 1999 berichteten über 17 Menschen mit BEEK, davon elf Kinder nach multiplen Operationen (Median von 7,8 (+/-2,2) – 4,8 (+/-2,1)) [89]. Die BEEK-Individuen wurden mittels Haut-Pricktests und IgE-Assays gegen Latex, Nahrungsmittelunverträglichkeiten und inhalative Antigene untersucht. Alle symptomatischen BEEK-Betroffenen zeigten sowohl Latex-spezifische IgE-Antikörper im Blut als auch einen positiven Pricktest (n=5). Zudem waren vier der fünf symptomatischen BEEK-Betroffenen positiv für spezifische Antikörper für weitere inhalative Antigene und andere Nahrungsbestandteile. Lediglich die BEEK-Betroffenen ohne Antikörper hatten auch keinerlei klinische Symptome. Die dritte, klinisch bedeutsamste Gruppe sind die BEEK-Betroffenen, die asymptomatisch sind, aber bereits eine nachweisbare Sensibilisierung aufweisen (RAST positiv, Pricktest positiv). Es wurden für diese Kohorte keine Empfehlungen gegeben oder Langzeitverläufe geschildert. Zusammengenommen hatten 30 % der BEEK-Betroffenen Latexallergiesymptome, weitere 30 % wiesen eine quasi „okkulte“ Latexsensibilisierung auf. Neben der Länge der Latexexposition bei chirurgischen Eingriffen scheint auch hier eine atopische Neigung prognosebestimmend zu sein. Die Dimension der Latexallergie untermauert eine intraoperative anaphylaktische lebensbedrohliche Reaktion (1/17) [89]. Ein weiterer Fallbericht beschreibt einen Fall im Kleinkindalter, der für das Kind mit BEEK bei postoperativer aero gener Exposition mit dem Tode endete [97].

Klinisch bekannt ist, und dies wurde in der Literatur auch für die Spina bifida-Population bewiesen, dass prophylaktische Maßnahmen und auch Sekundärpräventionsmaßnahmen in Hinblick auf eine Sensibilisierung oder allergische Reaktion gegenüber Latex präventiv wirken [148, 150]. In der prospektiven Kohortenstudien von Dormans et al. traten bei 36.075 Narkosen drei allergische Zwischenfälle auf. Keiner der Betroffenen war ein BEEK-Betroffener. Die Autor*innen kommen zu dem Schluss, dass eine Allergieprophylaxe in einem Risikokollektiv, aber auch ggf. nur eine latexfreie Behandlung gute prophylaktische Maßnahmen darstellen. Jedoch macht das Erheben einer ausführlichen Allergianamnese auf potentielle klinische Allergiezeichen gegen Latex Sinn [147]. Dabei soll sowohl auf allergische Atopiezeichen wie Rhinitis, Asthma und Neurodermitis, als auch auf allergische Reaktionen gegen als Kreuzallergene bekannte Nahrungsmittel wie Bananen, Esskastanien, Kiwi oder Avocado oder Zimmerpflanzen wie der Ficus benjamina

geachtet werden [148, 151]. Bei jedem Verdacht soll eine dermatologischen Allergieabklärung inklusive spezifischer IgE-Antikörper und ein Pricktest durchgeführt werden [147]. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass auch bei schweren allergischen Reaktionen gegen Naturlatex spezifische IgE-Antikörper nicht immer nachweisbar sind [151].

Kwitteken et al. 1995 untersuchten 35 Fälle von gesicherter, klinisch auffälliger Latexallergie, 11,4 % waren Menschen mit BEEK [149]. 52 % gaben frühere Allergie-Ereignisse an, was die Bedeutung der Anamnese untermauert. 60 % der Betroffenen hatten allergische Reaktionen außerhalb des Operationssaales, 31 % eine schwere, lebensbedrohliche allergische Reaktion, wobei hauptsächlich latexhaltige Aerosole angeschuldigt werden. Jedoch konnte die Schwere des allergischen Geschehens nicht durch die diagnostischen Untersuchungen, wie die Höhe der IgE-Antikörper, vorherige Ereignisse noch die Länge der Latexexposition vorhergesagt werden. Zudem konstatieren die Autor*innen, dass auch eine intravenöse Allergieprophylaxe mit Steroiden und Antihistaminika eine Anaphylaxie und deren Folgen nicht immer verhindern könnte [149]. Die *Task Force on Allergic Reactions to Latex of the American Academy of Allergy and Immunology* konstatierte unter anderem [152] (siehe auch Kapitel [13. Clinical pathways](#)):

- BEEK-Betroffene gehören zur Hochrisikogruppe.
- Alle BEEK-Betroffene sollen präoperativ ein anamnestisches Risikoscreening erfahren (Suche nach Atopieneigung und Kreuzallergien, gehäufte Operationen in den ersten Lebensjahren etc.).
- Bei klinischem Vorereignis sollen BEEK-Betroffene diagnostisch abgeklärt werden.
- Eine latexfreie Behandlung ist essentiell für BEEK.
- Ist eine Latexallergie nachgewiesen, sollen entsprechende Ausweise und selbstinjizierbare Epinephrinmedikamente nach den aktuellen Standards bereitgestellt sein.

2016 wurde in einem Risikokollektiv der spinalen Dysraphie zunehmend geringere Raten an Antikörpern gefunden. Die IgE-Blutspiegel (Kontrolle 16 % vs. Dysraphie 12,1 %) und die Anzahl allergischer Reaktionen (Kontrolle 3 % vs. Dysraphie 1,7 %) waren im Risikokollektiv und der Kontrollgruppe in gleichem Ausmaß zu finden [150]. Die Ursachen dafür bleiben spekulativ, jedoch könnte der heutigen konsequenten Expositionsprophylaxe durch das Abschaffen gepudertes Handschuhe, der standardmäßige Raumlufwechsel, sowie der diagnostischen und therapeutischen Zurückhaltung der Medizin generell eine präventive Bedeutung zuzuschreiben sein. Longitudinaldaten für den BEEK liegen bisher nicht vor.

Für den klinischen Alltag in der Folgebehandlung besteht heute internationaler Konsens, dass bei vermuteter bzw. nachgewiesener Latexallergie und bei Patient*innen, die eine gewisse Gefährdung für eine Sensibilisierung auf Latex erwarten lassen, nach Abschaffen der gepuderten Handschuhe und beim heutigen Raumlufwechsel geringe Expositionen von Latex keine wesentliche

Rolle mehr spielen. Patient*innen müssen daher nicht mehr an erster Stelle und nach längerer latexfreier Ruhezeit des Operationsraumes oder ganztägiger latexfreier Routineprävention operiert werden. Dennoch soll auch weiterhin genau überprüft werden, dass alle mit den Schleimhäuten in Kontakt kommenden Materialien wie Beatmungsschläuche und Handschuhe, Katheter, Zügel etc. latexfrei sind. Im aktuellen NAP6 Report, der größten und aktuellsten Studie zur Thematik perioperativer allergischer Reaktionen, findet sich keine einzige Reaktion auf Latex im Kindesalter unter dem geschilderten normalen Routinevorgehen [153].

8. Operative Techniken

8.1 Blasenektrophie: Blase, Blasenhalshals und Genitale

8.1	Konsensbasiertes Statement
EK	Die aktuelle Datenlage erlaubt es nicht, generell einer der hier aufgeführten Konzepte und Techniken den Vorzug zur operativen Behandlung von Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex zu geben. Daher soll eine individuelle Entscheidung getroffen werden.
	Konsensstärke: 100 %

Weltweit kommen derzeit folgende grundsätzliche Verfahren in unterschiedlichen Modifikationen für den Primärverschluss zur Anwendung:

- *Modern staged repair* (MRSE)
- *Complete primary repair* (CPRE)
- *Radical soft tissue mobilization* (RSTM)

Der Unterschied zwischen diesen drei Verfahren liegt im Konzept der Blasenhalshalsrekonstruktion. Während die Modifikationen des MRSE eine operative Blasenhalshalsumformung zum Erreichen von Kontinenz voraussetzen, versuchen sowohl die CPRE als auch die RSTM Kontinenz durch die Mobilisation der Weichteilstrukturen in unterschiedlichem Ausmaß ohne operative Manipulationen im Blasenhalshalsbereich zu erzielen.

8.1.1 Primärverschluss

8.2	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Die Osteotomie bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex ist mit einer höheren Transfusionsrate verbunden.
	Quelle: [112]
	Konsensstärke: 100 %

8.3	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Der Blasenverschluss bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nach der Neugeborenenperiode ist mit einer höheren Transfusionsrate verbunden.

8.3	Evidenzbasiertes Statement
	Quelle: [104, 116]
	Konsensstärke: 100 %

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Im Rahmen des Primärverschlusses der Blasenektrophie sollten beim Jungen beide Leisten inspiziert und offene Processus vaginales verschlossen werden.
Evidenzlevel 3	Quelle: [104, 154]
	Konsensstärke: 100 %

8.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Im Fall einer notwendigen Notfallherniotomie nach Blasenverschluss bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte die Gegenseite inspiziert werden.
Evidenzlevel 3	Quelle: [104, 154]
	Konsensstärke: 100 %

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad A	Nach Primärverschluss der Blasenektrophie kann die Blasenfunktion verändert sein. Die Blasenfunktion soll bei Komplikationen am oberen Harntrakt bzw. vor Folgeeingriffen urodynamisch abgeklärt werden.

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Evidenzlevel 3	Quelle: [105]
	Konsensstärke: 100 %

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad 0	Bei persistierender Harninkontinenz kann die endoskopische Blasenhalshunterspritzung eine Option beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex darstellen. Die Familie/der Patient soll darüber aufgeklärt werden, dass Mehrfachbehandlungen wahrscheinlich notwendig sein werden.
Evidenzlevel 3	Quelle: [155]
	Konsensstärke: 100 %

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad A	Die Familien sollen darüber aufgeklärt werden, dass es nach derzeitigem Stand der Literatur unklar ist, bei welchem Anteil der Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex aktuell durch einseitige Operationen (z. B. <i>complete primary repair</i>) alleine langfristig Kontinenz erzielt werden kann.
Evidenzlevel 3	Quelle: [108, 156]
	Konsensstärke: 100 %

8.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine jenseits des Neugeborenenalters zeitversetzte Penisrekonstruktion bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Eispadie Komplex kann Vorteile in Hinblick auf die Reduktion ischämischer Komplikationen haben.
Evidenzlevel 3	Quelle: [157]
	Konsensstärke: 100 %

8.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nach dem Primärverschluss soll bei klinischer Symptomatik und nachgewiesenem vesikoureteralen Reflux eine Antirefluxplastik durchgeführt werden.
Evidenzlevel 3	Quelle: [158]
	Konsensstärke: 100 %

8.11	Evidenzbasierte Statement
Evidenzlevel 3	Operative Erfahrung und ein mehrzeitiges Vorgehen beim Primärverschluss des Blasenektrophie Komplexes sind wichtige Prognoseparameter für einen erfolgreichen Erstverschluss.
	Quelle: [159]
	Konsensstärke: 100 %

8.12 Evidenzbasiertes Statement	
Evidenzlevel 3	Die Art des Rekonstruktionskonzeptes kann Auswirkungen auf die Blaseninnervation und damit die spätere Blasen- und Kontinenzentwicklung haben.
	Quelle: [160-162]
	Konsensstärke: 100 %

8.13 Evidenzbasiertes Statement	
Evidenzlevel 3	Die einzeitige Rekonstruktion mit Blasenhaloplastik im Neugeborenenalter hat mehr direkte postoperative Komplikationen wie Harnwegsinfektionen und Harntransportstörungen.
	Quelle: [104]
	Konsensstärke: 100 %

8.14 Evidenzbasiertes Statement	
Evidenzlevel 3	Die Art des Rekonstruktionskonzeptes (einzeitig/mehrzeitig) hat im Langzeitverlauf keine Auswirkungen auf die Anzahl der notwendigen kontinenzschaffenden Folgeeingriffe.
	Quelle: [104]
	Konsensstärke: 100 %

8.15 Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad 0	Nach einer fehlgeschlagenen Rekonstruktion können die Einzelschritte des mehrzeitigen Verfahrens zum Einsatz kommen und bedarfsangepasst kombiniert umgesetzt werden.
Evidenzlevel	Quelle: [163]

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung
3	
	Konsensstärke: 100 %

Einzeitige Verfahren

Complete primary repair (CPRE) Grady und Mitchell 1999

- primäre komplette Blasenrekonstruktion
- mit gleichzeitiger Epispadiekorrektur [164] als „*penile disassembly*“
Exemplarische Literatur zum CPRE: [108, 111, 164-166]

Komplettrekonstruktion nach Schrott 1999

- Blasenverschluss und Beckenverschluss (durch Zuggurtung)
- Blasen Halsrekonstruktion
- mit gleichzeitiger Epispadiekorrektur (nach Cantwell-Ransley)
Exemplarische Literatur zur Rekonstruktion nach Schrott: [104, 123, 167]

Mehrzeitige Verfahren

Modern staged repair (MRSE)

- Blasenverschluss postpartal in den 24-72 Lebensstunden: mit oder ohne Osteotomie
- Epispadiekorrektur bei männlichen Säuglingen zwischen sechstem und zwölftem Lebensmonat
- Blasen Halsplastik, wenn Kind bereit ist, ab dem fünften Lebensjahr
Exemplarische Literatur zur MRSE: [163, 168]

Regensburger Modifikation der einzeitigen Technik nach Schrott 1999 [117]:

- Blasenverschluss
- Leistenexploration beidseits mit Verschluss der offenen Processus vaginales bei männlichen Säuglingen
- Epispadiekorrektur bei männlichen Säuglingen
- Symphysenadaptation durch Zuggurtung
Exemplarische Literatur zur Regensburger Modifikation: [122, 169]

Radical soft tissue mobilization (RSTM)

nach Kelly 1995 [170]:

- In der Originaltechnik initial Blasenverschluss ohne Osteotomie im Neugeborenenalter
- Im Alter von neun bis zwölf Monaten Rekonstruktionsoperation durch ausgedehnte Weichteilmobilisation im Bereich des Beckenbodens und vollständiger Ablösung der Corpora cavernosa von den aufsteigenden Schambeinästen
Exemplarische Literatur zur RSTM: [128-130, 170, 171]
Inzwischen wird die RSTM an vielen Zentren aber auch als einzeitige verzögerte Prozedur mit oder ohne Osteotomie durchgeführt [128].

Prospektiv randomisierte Studien, die die Techniken in all ihren Einzelaspekten vergleichen, gibt es nicht. Problematisch sind zudem die schlecht definierten und unzureichend standardisierten Outcomeparameter. Anhand der zur Verfügung stehenden Literatur können derzeit die nachfolgenden Empfehlungen formuliert werden.

Vergleich der Techniken in Hinblick auf interventionsbezogene Morbidität

Hintergrundinformationen zu 8.2 und 8.3

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Komplikationen der frühen und der verzögerten Korrektur aus der unabhängigen NSQIP-P Datenbank analysiert [112]. Die Gesamtkomplikationsrate von 30 % war im Vergleich zu den von Einzelzentren publizierten Komplikationsraten erhöht. Hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate von 30 % und einer Infektionskomplikationsrate von 10 % wurden keine Unterschiede in Hinblick auf einen frühen oder verzögerten Verschluss gefunden. Hinsichtlich der Bluttransfusionsrate war dieser jedoch signifikant ($p < 0,001$; 17,9 % beim frühen vs. 65,3 % beim verzögerten Verschluss). Dies wurde auf die unterschiedliche Osteotomiequote von 25,0 % beim frühen vs. 48,3 % beim späteren Verschluss zurückgeführt [112]. Wunddehiszenzen traten bei verzögerten Verschlüssen häufiger als bei frühen Verschlüssen auf [116]. Daten des deutschen zentrumsunabhängigen CURE-Net Consortiums zeigen im Vergleich einer prospektiven Kohorte ($n=34$) und einer Querschnittsgruppe ($n=113$) in Hinblick auf die entsprechenden Unterbegriffe wie einzeitige Rekonstruktionen und mehrzeitige Verfahren keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Wund- und Gewebeinfektionen, Bluttransfusionen und anderen klinischen Parametern (postoperative Intensivstation, antibiotische Langzeit-Prophylaxe, anticholinerge Therapie, Dauer der transurethralen Urinableitung, Entlasszeitpunkt). Diese Kohortenstudie fand jedoch auch, dass Bluttransfusionen bei Jungen signifikant häufiger auftraten ($p=0,002$). Bei der einzeitigen Technik nach Schrott hatten Jungen häufiger eine Bluttransfusion ($p=0,004$) als nach mehrzeitigen Techniken ($p=0,22$). In der prospektiven Kohorte fand sich kein Unterschied der Häufigkeiten der Bluttransfusionen in Hinblick auf das Alter, das Geschlecht ($p=0,68$) oder die operative Technik ($p=1,0$) [104]. In einer weiteren Fallserie eines Einzelzentrums, die den verzögerten Verschluss evaluierte, war bei 47 % aller Patient*innen und 53,3 % der Jungen eine Bluttransfusion nötig [122]. In der Kohorte aus Baltimore fand sich eine Transfusionsrate von 34 % in der neonatalen Verschlussgruppe, wohingegen in der verzögerten Gruppe 91 % transfundiert wurden. Ein erhöhtes Transfusionsrisiko fand sich bei der Notwendigkeit der Beckenosteotomie, einem zeitlich verzögerten Verschluss, einem höheren Blutverlust, einer weiteren Symphysendiastase und einer längeren Operationszeit. Die multivariate Analyse identifizierte die Beckenosteotomie, einen höheren intraoperativen Blutverlust pro Gewicht und ein Verschlusszeitpunkt nach dem Jahr 2003 (Median 2008, Spanne: 2003-2012) als Risikofaktoren für eine Bluttransfusion. Nach 2003 nahm in der Operationsstrategie der Anteil der Osteotomien und der der verzögerten Verschlüsse zu [172].

Vergleich der Leistenherniotomie

Hintergrundinformationen zu 8.4 und 8.5

Husmann et al. 1990 fanden nach abgestufter Blasenrekonstruktion (n=122) signifikant mehr eingeklemmte Leistenhernien als nach Harnableitung und Zystektomie (n=22). 31 % der Jungen wurde beim Blasenverschluss herniotomiert. 53 % der Hernien wurden im ersten postoperativen Jahr als Notfälle diagnostiziert [154]. Ein Grund könnte sein, dass Hernien beim BEEK nur in ca. 25 % vor dem initialen Blasenverschluss klinisch auffällig sind [17]. Mehr als die Hälfte (57 %) hatten synchrone, 13 % metachrone bilaterale Hernien. Damit ist die Inzidenz bilateraler Hernien etwa doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. In einer Beobachtungszeit von 10 Jahren entwickelten 56 % der Jungen mit Blasenekstrophie eine Hernie im Gegensatz zur Kontrollgruppe von Jungen ohne Blasenekstrophie, in der 4 % Hernien entstanden ($p < 0,001$). Eine Routineexploration der Gegenseite wurde hier nicht durchgeführt. Die Autoren empfahlen zur Reduktion der Morbidität die klinische Untersuchung der Leistenregion beim BEEK vor jedem Eingriff und einen Verschluss von offenen Processus vaginales zum Zeitpunkt der Erstrekonstruktion [154]. Spätere Serien belegten eine Inzidenz von offenen Processus in 81,8 % bzw. 86 % bei Jungen und 10,5 % bzw. 15 % bei Mädchen [17, 173]. In beiden Publikationen wird die vergleichsweise schwach ausgebildete Bauchwandmuskulatur in Verbindung mit einem weit offenem inneren Leistenring und dem stets verkürzten, steil verlaufendem Leistenkanal als Ursache angesehen. Durch die Erhöhung des intraabdominalen Druckes nach Bauchwandverschluss werden die noch offenen Processus vaginales dann erst klinisch auffällig. Beide Arbeitsgruppen empfehlen aufgrund der hohen Inzidenz bilateraler Hernien bei männlichen Betroffenen mit Blasenekstrophie im Rahmen des Primärverschlusses stets beide Leisten zu explorieren. Deutsche CURE-Net Daten zeigen, dass etwa die Hälfte der prospektiven (44 %) und 52 % der Querschnittskohorte Leistenhernien hatten und 37 % der eingeschlossenen Betroffenen mit Blasenekstrophie keine Herniotomie bekamen. In der Querschnittsgruppe waren Leistenhernien bei Jungen signifikant häufiger als bei Mädchen und diese traten meist beidseits auf (87 %). Die Symphysendiastase unterschied sich zwischen Patient*innen mit oder ohne Hernie in beiden Kollektiven nicht signifikant. Weder eine Symphysendiastase $> 4,5$ cm noch die Durchführung einer Osteotomie korrelierte mit dem Vorhandensein der Leistenhernien [104]. Andere Autor*innen beobachteten, dass eine stattgehabte Osteotomie das Neuauftreten von Leistenhernien durch eine Umgestaltung des vorderen Beckenrings verhinderte [174]. Ellison et al. verglichen zwei Kollektive nach CPRE: Bei 25 Patient*innen (davon elf Jungen) wurde keine Herniotomie durchgeführt, bei 18 erfolgte die Leistenherniotomie beim CPRE. In der Folge benötigten zehn Patient*innen ohne initiale Herniotomie Leisteneingriffe (40 %; sieben Hernien, eine Orchidopexie, zwei Hernien mit Orchidopexie), wohingegen nur 11 % der Patient*innen nach Herniotomie bei Erstverschluss einen weiteren Leisteneingriff bekamen [98].

Vergleich in Hinblick auf die postoperative Blasenfunktion Hintergrundinformationen zu 8.6

Hollowell et al. 1991 berichteten über prospektive Ergebnisse urodynamischer Untersuchungen bei Betroffenen mit Epispadien (n=5, nach Harnröhrenrekonstruktion vor geplanter Blasenhaloplastik), mit Blasenekstrophie (n=15, nach Primärverschluss vor geplanter Blasenhaloplastik) und inkontinenten Betroffenen mit Blasenekstrophie (n=16, Trockenintervalle < drei Stunden) nach Blasenhaloplastik in einer Leadbetter Modifikation etwa gleichen Alters. Während alle Epispadie-Betroffenen nach Urethralplastik eine koordinierte "normale" Blasenfunktion und einen unauffälligen oberen Harntrakt hatten, waren bei zehn der 16 inkontinenten Blasenekstrophie-Betroffenen nach Blasenhaloplastik (62,5 %) detrusorale Hyperaktivitäten (5 Betroffene mit Drücken von 55-165 cmH₂O) zu sehen, 12 (75 %) von ihnen hatten einen akontraktilen Detrusor und 2 (12,5 %) einen Auslasswiderstand (*leak point pressure*, LPP) >25 cmH₂O als einen Risikofaktor für den oberen Harntrakt.

Die Gruppe nach Primärverschluss vor geplanter Blasenhaloplastik (n=15) hatte in 67 % (n=10) unwillkürliche Detrusoraktionen mit Urinverlust bis zu einem Maximaldruck von 90 cmH₂O, 20 % hatten einen LPP <10 cmH₂O (n=3), 53 % einen LPP von 10-30 cmH₂O (8) und 27 % einen LPP >30cmH₂O (n=4). Alle zeigten unwillkürliche Detrusoraktionen bei variabler Blasenkapazität und zwei von vier mit einem LPP > 30 cmH₂O hatten gestaute Nieren. Diese Beobachtungen bekräftigen jeglichen infravesikalen Auslasswiderstand als Risikofaktor sowohl für die Blasenfunktion als auch für den oberen Harntrakt [105]. Dave et al. 2001 konnten zeigen, dass kontinente Patient*innen nach Blasenrekonstruktion zwar bessere Volumina und auch eine bessere Blasenwandcompliance zeigten als inkontinente Patient*innen, andererseits aber deutlich höhere Endfüllungs- und Miktionsdrucke sowie nicht obstruktive Hydronephrosen aufwiesen [175]. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein kontinentes Blasenreservoir unter Umständen langfristig eine Risikokonstellation für den oberen Harntrakt bedeutet. Vergleichbare Ergebnisse fanden auch Bolduc et al. [176]. Zudem sind zusätzlich zur urodynamischen Abklärung der Blasenfunktion auch eine nicht-invasive Urodynamik und je nach klinischer Symptomatik eine Miktionszysturethrographie zu überlegen (siehe [Kapitel 8.4 Epispadie: Kontinenzkonzepte](#)).

Injizierbare Füllstoffe („bulking agents“) zur Blasenhalsterspritzung Hintergrundinformationen zu 8.7

Die Effektivität der Blasenhalsterspritzung hängt von der urodynamischen und anatomischen Ausgangssituation der ekstrophen Blase ab und verbessert die Kontinenzsituation selbst in erfahrenen Händen nur in etwa 50 % der Fälle. In einer Pilotstudie an 17 inkontinenten BEEK-Patient*innen nach einer einzeitigen Prozedur ohne Osteotomie und ohne in der Publikation aufgeführte urodynamische Initialuntersuchung injizierten die Autor*innen Calciumhydroxyapatite mit Blutserum (5,4 ml) und Dextranomer/hyaluronidase Deflux (5,1 ml) und beobachteten die Patient*innen über 38±5,2 Monate bzw. 33±4,1 Monate nach. Es wurden sequentielle Messungen der Blasenkapazität

und der maximalen Uroflowrate im Verlauf ermittelt. Die Blasenkapazität und die maximale Flussrate nahmen in den Gruppen signifikant zu. Nach ein bis zwei Injektionen wurden jeweils 68,75 % der Patient*innen nach Calciumhydroxyapatite und 66,66 % der Patient*innen nach Deflux sozial kontinent (kein grundsätzlich signifikanter Unterschied), so dass diese Therapie in Einzelfällen eine Option darstellen könnte [155].

Erreichen von Kontinenz durch alleinige CPRE Hintergrundinformationen zu 8.8

Pathak et al. analysierten in einer systematischen Übersichtsarbeit elf Studien nach CPRE. Eingeschlossen waren zwischen 1989 und 2018 236 Patient*innen (davon 153 Jungen), im Alter von Geburt bis zum 5,6. Lebensjahr. In 27 % traten direkte Komplikationen des Erstverschlusses auf. 30 Eingriffe - davon zehn missglückte Verschlüsse, und zwei Todesfälle - waren die direkte Folge der Behandlung. In Folge wurden weitere Eingriffe notwendig, dabei 58 Ureterreimplantationen, drei Ureterunterspritzungen, 33 Blasenhalplastiken, sieben Blasenhalsunterspritzungen und zehn Epispadierevisionen. Willentliche Miktionen waren bei 34 Personen möglich; 14 dieser Patient*innen hatten nach CPRE eine Blasenhalplastik, vier endoskopische Blasenhalsinjektionen, fünf beides. Elf Patient*innen waren ohne weitere Maßnahmen kontinent. Zudem wurde bei weiteren sieben Patient*innen der Blasenhal verschlossen [108]. In den Einzelerien waren initial 23 % [156] - 42 % der Patient*innen [177] mittels willentlicher transurethraler Miktion kontinent. Durch zusätzliche Blasenhalplastik oder Blasenhalsunterspritzung konnten insgesamt 36 % der Patient*innen transurethral miktieren und waren über drei Stunden trocken [156]. Im Verlauf nach CPRE mussten jedoch bei 77 % eine, in 49 % mehr als eine weitere Kontinenzoperation durchgeführt werden. 64 % der Patient*innen entleerten am Ende ihre Blase durch Katheterismus; diese Patient*innen hatten auch ein oder mehrere zusätzliche Blasenhalplastiken und Augmentationen hinter sich [156]. Die Daten zeigen, dass die suggerierte einaktige Rekonstruktion möglich ist, jedoch - wie bei jeder anderen Technik auch - weitere Folgeoperationen in der Mehrzahl der Fälle folgen, vor allem dann wenn Kontinenz erreicht werden soll.

Vergleich der einzeitigen mit der mehrzeitigen Technik beim Primärverschluss

Hintergrundinformationen zu 8.9

Chua et al. verglichen 2019 die CPRE mit einer modifizierten abgestuften Vorgehensweise („*staged repair of bladder exstrophy with bilateral ureteral re-implantation*“, SRBE-BUR), bei der die Blase verschlossen, eine Blasenhalseinengung („*bladder neck tailoring*“) und eine Antirefluxplastik durchgeführt wurde, aber keine Penisrekonstruktion erfolgte [157]. In der retrospektiven Kohortenstudie wurden Operationszeit, Blutverlust als auch Folgeoperationen, Kontinenzchirurgie, Blasenkapazitätsentwicklung, vesikoureterorenenaler Reflux, Hydronephrosen und rezidivierende Harnwegsinfektionen analysiert. Der Nachsorgezeitraum war für die CPRE doppelt so lange wie für die Modifikation (CPRE: 9,7 Jahre (Spanne: 2,25-12,75 Jahre) vs. SRBE-BUR: 4 Jahre (Spanne: 2,5-6,9 Jahre). Die mittlere Eingriffszeit beim Ersteingriff und der Blutverlust in ml zeigten sich bei der Modifikation

SRBE-BUR signifikant geringer. Um das gleiche operative Endergebnis herzustellen wurde jedoch insgesamt die gleiche Operationszeit pro Patient aufgebracht. In der Gruppe des CPRE traten zwei ischämisch Peniskomplikationen auf. In der Gruppe des verzögerten SRBE-BUR trat keine ischämische Peniskomplikation auf (n=11); jedoch wurde beim SRBE-BUR in 90,9 %, beim CPRE in 30 % präoperativ Testosteron intramuskulär verabreicht. Zudem schätzte der/die Operateur*in subjektiv die Penisergebnisse nach verzögerter Rekonstruktion SRBE-BUR in Hinblick auf die Kosmetik als besser ein. Die dokumentierten Kurz- und Langzeitkomplikationen inklusive Kontinenzraten sowie ungeplante weitere Operationen waren in beiden Gruppen gleich häufig vorhanden [157].

Hintergrundinformationen zu 8.10

Das Konzept einer frühen Ureterneuimplantation (UCN) wurde auch von Tourchi et al. und Braga et al. verfolgt [158, 178]. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden bei Neugeborenen im mittleren Alter von drei Tagen beim CPRE die Ureteren eingepflanzt (n=15; Nachbeobachtung 34 Monate (Spanne: 6–54 Monate) oder nicht eingepflanzt (n=23; Nachbeobachtung 70 Monate (Spanne: 23–117 Monate). Nach UCN traten signifikant weniger fieberhafte Harnwegsinfektionen (7 % vs. 48 % ohne UCN) und Harntransportstörungen (HTS) (2/15 (13 %) HTS I°, keine HTS II-IV) auf, radiologisch wurde kein vesikoureteraler Rezidivreflux nachgewiesen. Ob das Vorgehen sich auch positiv auf die spätere Blasenentwicklung auswirkt, wurde noch nicht bearbeitet [158].

Auch im abgestuften Konzept des MRSE, bei dem die Antirefluxplastik meistens zusammen mit der Blasenhaloplastik durchgeführt wird, wurde eine frühzeitige Antirefluxplastik vor Blasenhaloplastik bei klinischer Symptomatik untersucht (n=150) [178]. In der Institutsdatenbank wurde bei 150 von 199 Patient*innen (75,4 %) ein vesikoureterorener Reflux diagnostiziert, in 15,58 % der Fälle dilatierend. 12,6 % der Patient*innen hatten einen komplizierten Verlauf aufgrund einer infravesikalen Obstruktion. Meist wurden II°ige (38 %) und III°ige (37,3 %) Reflux, in 73,3 % beidseitige Reflux nachgewiesen. In einer Nachbeobachtungszeit von 8,94 Jahren (Spanne: 2-22,66 Jahre) benötigten 11,0 % aufgrund von Pyelonephritiden (21,7 %), rezidivierenden Harnwegsinfektionen (52,2 %), einer sich verschlechternden Hydronephrose (8,7 %) und einer Verschlechterung der Nierenpartialfunktion (17,4 %) eine offen-operative Antirefluxplastik. Diese Antirefluxplastik war in 81,82 % erfolgreich. 13,6 % wurden konservativ behandelt. In der multivariaten Analyse zeigten sich für einen früh-relevanten vesikoureteralen Reflux nach Erstverschluss eine nicht durchgeführte Osteotomie, eine infravesikale Obstruktion, das weibliche Geschlecht und ein dilatierender Refluxgrad als signifikante Risikofaktoren. In der vorliegenden Kohorte nach MRSE waren 66 % der Patienten nach Blasenhaloplastik (n=115; 57,8 %) komplett kontinent. Diese Kontinenzrate war unabhängig von der vorher erfolgten Ureterneuimplantation (64,70 % vs. 66,32 %; p=0,90), was darauf hindeuten könnte, dass die Blasenfunktion durch diesen weiteren Eingriff nicht oder nur unwesentlich beeinträchtigt wird [178].

Faktoren für einen erfolgreichen Blasenektrophiaverschluss

Hintergrundinformationen zu 8.11

Bei der Analyse der weltweit größten Institutsdatenbank resümierten die Autoren, dass der Erfolg eines Verschlusses multifaktoriell bedingt sei [159]. Obwohl viele Faktoren wie der Verschlusszeitpunkt, die Durchführung einer Osteotomie und die anschließende Form der Immobilisation geprüft wurden, stellten sich nur der operierende Nicht-Kinderurologe („*pediatric surgeon*“) und der CPRE-Verschluss in der multivariaten Analyse als signifikante Einflussfaktoren heraus. Ein möglicher Bias zu Ungunsten des CPRE-Verschlusses kann eine mögliche Negativselektion vormals nicht erfolgreicher Erstverschlüsse mit anschließender Zuweisungen ins ausgewiesene Zentrum in Baltimore darstellen [159]. Das offensichtliche Argument der operativen Erfahrung hebt auch die Publikation von Meldrum et al. sogar bei voroperierten Patient*innen hervor. „*Fellowship*“ trainierte Urolog*innen konnten Sekundärverschlüsse doppelt so häufig erfolgreich verschließen (84 %) als andere Chirurg*innen (37 %) [179]. Operative Erfahrung und mehrzeitiges Vorgehen sind somit nach der aktuellen Datenlage die einzigen Faktoren, die möglicherweise einen erfolgreichen Primärverschluss begünstigen können.

Vergleich der CPRE mit der MSRE im Langzeitverlauf in Hinblick auf Blasen- und Kontinenzentwicklung

Hintergrundinformationen zu 8.12

Eine kleine retrospektive Kohortenstudie verglich die Langzeitergebnisse nach 18±5 Jahren nach CPRE (n=10) und MSRE (n=6) [160]. Als Komplikationen traten fünf Blasendehiszenzen, drei vesikokutane Fisteln und acht Durchbruchsharnwegsinfektionen auf. In Hinblick auf Komplikationen wie Blasendehiszenz, Fisteln oder Harnwegsinfektionen, in Hinblick auf Folgeoperationen wie Blasenhalplastiken, Blasenhalsinjektionen, Ureterneuimplantationen oder Augmentationen, in Hinblick auf die Blasenentleerung z. B. mittels Katheterismus oder Spontanmiktion oder Medikamente wie Anticholinergika zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Operationsverfahren. Nach CPRE waren neun von zehn Patient*innen, nach MPRE sechs von sechs Patienten kontinent, nachts gab je ein/eine Patient*in pro Gruppe eine nächtliche Einnässsymptomatik an. Dieser Kontinenzstatus konnte bei zwei Patient*innen durch den Blasenverschluss als CPRE als wirklich einzigen Eingriff bewerkstelligt werden (12,5 %). Sieben Patient*innen benötigten zudem eine Blasenhalplastik (Blasenkapazität >100ml) und sechs eine Blasenhalplastik mit Augmentation bei einer Blasenkapazität <100ml [160].

Zwei weitere retrospektive Kohortenstudien verglichen ebenfalls die CPRE mit dem MSRE [161, 162]. Borer et al. bezogen sich hauptsächlich auf ein prädiktives Modell zur Vorhersage der Blasenentwicklung (Miktionszysturethrogramm, Urodynamik) Zwar war die initiale Blasenkapazität beim MSRE nach der Blasenhalplastik mit 69,8 ml (95% KI 46,7-104,4 ml) größer als beim CPRE mit 29,0 ml (95% KI 21,3-39,5 ml), die jährlichen Kapazitätswachse jedoch waren beim CPRE mit 28,9 % größer als beim MSRE mit 15 %. Die weiteren urodynamischen Parameter wie die Compliance waren

beim CPRE mit 124,4 % (95 % KI 22,6-310,7, $p=0,01$) höher als beim MRSE, eine detrusorale Hyperaktivität war nach dem CPRE nicht, nach dem MSRE in 46 % vorhanden ($p=0,002$). Die Beckenboden-Elektromyographie funktionierte nach CPRE bei allen Patient*innen normal [161]. Umfangreiche histologische und immunhistologische Untersuchungen der ekstrophen Blasenwand in unterschiedlichen Altersgruppen weisen zudem auf kongenitale Struktur- und Innervationsveränderungen hin, die für eine Blasenfunktionsstörung verantwortlich sein können [30-32, 34].

Vergleich in Hinblick auf Komplikationen und sekundäre kontinenzschaffende Rekonstruktionen

Hintergrundinformationen zu 8.13 und 8.14

Die deutsche nationale CURE-Net Studie zeigte nach einzeitigen ($n=53$) und mehrzeitigen ($n=60$) Blasenekstrophieverschlüssen in einer retrospektiven Querschnittskohorte von 113 Patient*innen (65 % männlich) mit klassischer Blasenekstrophie im mittleren Alter von 12 Jahren (Spanne: 6-21 Jahre) signifikant mehr direkt postoperative Komplikationen nach der einzeitigen Technik inklusive Blasenhaloplastik im Neugeborenenalter wie postoperative Harntraktdilatationen ($p=0,0021$; 24 (45 %) nach einzeitiger, 11 (18 %) nach mehrzeitiger Rekonstruktion), Harnwegsinfektionen ($p=0,023$; 35 (66 %) nach einzeitiger, 26 (43 %) nach mehrzeitiger Rekonstruktion) und urodynamisch verifizierte Blasenfehlfunktionen ($p=0,025$; 7 (13 %) nach einzeitiger, 1 (2 %) nach mehrzeitiger Rekonstruktion). Leider fehlen in beiden Kollektiven Angaben zu den urodynamischen Ergebnissen in einem erheblichen Ausmaß (mehrzeitig: 62 %, einzeitig: 36 % fehlende Daten). In der prospektiven Gruppe ($n=34$) traten auch signifikant weniger Harnwegsinfektionen als in der mehrzeitigen Gruppe ($n=11$) auf ($p=0,02$; nach einzeitiger 8 (73 %); nach mehrzeitiger 7 (30 %)). Keine Unterschiede gab es in Hinblick auf die Rate der unilateralen Nephrektomien, Epididymitiden und Verlust der renalen Partialfunktion; aber auch im Hinblick auf diese Parameter wurden keine systematischen Nachuntersuchungen vorgenommen [104].

Die selbst berichteten Kontinenzraten der Patient*innen unterschieden sich nach den einzeitigen und mehrzeitigen Verschlüssen nicht. Die Mehrzahl der Patient*innen war intermittierend oder kontinuierlich inkontinent. Weiterhin unterschied sich die Rate an notwendigen Augmentationen und Anlagen katheterisierbarer Stomata nicht zwischen beiden Rekonstruktionskonzepten. Harnableitungen wurden signifikant häufiger nach mehrzeitigem Vorgehen ($n=60$; $p=0,030$) berichtet, und zwar sechs als Sigma-Rektum-Pouch (10 %), zwei als Kolon-Konduit (3 %) und einer (2 %) als Ileum-Konduit. Die Autor*innen nahmen als Erklärung einen Bias an, da bei der retrospektiven Studie wahrscheinlich schon initial aufgrund der schlechten Ausgangslage der ekstrophen Blase beim Erstverschluss ein mehrzeitiges Vorgehen von den operierenden Operateur*innen gewählt worden war [104].

Vergleich der sekundären Rekonstruktionsoperationen nach einem fehlgeschlagenen Blasenverschluss

Hintergrundinformationen zu 8.15

Gearhart et al. 1998 verglichen als sekundäre Rekonstruktion nach initial fehlgeschlagener Korrektur einen kombinierten Blasenverschluss mit Epispadiekorrektur mit einem MSRE etwa im gleichen Alter von im Median 22 Monaten [163]. Nach dem Blasenverschluss mit Epispadiekorrektur waren zwei der 16 Patienten ohne weitere Maßnahmen trocken. Fünf von zehn Patienten waren tags und nachts trocken (50 %), drei von zehn waren tagsüber trocken bei sporadisch nassen Nächten (1-2 Nächte pro Monat), zwei waren nach Augmentation durch Katheterismus trocken. In der MSRE-Gruppe waren sechs von 13 trocken (46 %), zwei von 13 benötigten Kollageninjektionen aufgrund von Stressinkontinenz und 38,4 % waren nach Augmentation und Katheterismus trocken (n=5). Eine Blasenrekonstruktion war in beiden Gruppen in 69 % möglich, Komplikationen traten in etwa gleicher Häufigkeit in beiden Gruppen auf [163]. Auch Baird et al. wandten das Konzept des kombinierten Blasenverschlusses mit Epispadiekorrektur an und erreichten in 50 % Kontinenz ohne weitere chirurgische Maßnahmen [180].

8.1.2 Primäre Harnableitung

8.16	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Zystektomie kann bei Mädchen der Uterus aufgrund des Risikos eines Uterusprolapses antefixiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

Die primäre Harnableitung mit Zystektomie der ekstrophen Blase gehört zu den ablativen Verfahren und wird heute nur noch sehr selten, fast ausschließlich bei Kindern aus medizinisch minderversorgten Gebieten, angewandt. Aus den CURE-Net Daten ist ersichtlich, dass seit 2009 in Deutschland kein Neugeborenes primär mittels Harnableitung versorgt wurde [104]. Bei extrem kleiner, im Verlauf nicht wachsender Blasenplatte kann dieses Konzept erwogen werden. Die potentiellen schwerwiegenden Komplikationen sind mit der Familie ausführlich zu besprechen (vgl. Hintergrundinformationen 8.16). In jedem Fall sollte lange genug zugewartet werden (bis zum 9. Lebensmonat bzw. nach individueller Beurteilung im ersten Lebensjahr), um der Blase eine Chance zu geben, zu wachsen. Der von Hohenfellner et al. für die primäre Harnableitung vorgeschlagene Operationszeitpunkt liegt im zweiten Lebensjahr [181]. Eine Kohortenstudie beobachtete das Wachstumspotential initial kleiner Blasenplatten, die nach im Median 305 Lebenstagen (Spanne: 86 bis 981 Lebenstagen) verschlossen worden waren. Zwar blieben diese im Langzeitverlauf kleiner, wuchsen aber nach dem erheblich verzögerten Verschluss genauso schnell wie direkt postnatal verschlossene Blasen [110]. Eine neuere retrospektive Studie zeigte aber, dass in Hinblick auf das erwartbare spätere Blasenwachstum der Primärverschluss nicht über das Alter zwischen dem sechsten und neunten Lebensmonat hinaus prolongiert werden sollte (Wu,

Maruf 2020). Die Möglichkeit temporär einen detubularisierten Ileumpatch aufzubringen um den Verschluss zu ermöglichen, ist denkbar [182]. Langzeitergebnisse dazu liegen jedoch nicht vor.

Hintergrundinformationen zu 8.16

Gibt es keine Chance auf einen Verschluss der Blasenplatte im Säuglings- oder Kleinkindalter, stellt ein inkontinentes Kolon-Konduit mit der Option der späteren Konversion in eine kontinente Harnableitung oder ein später kontinenter Sigma-Rektum-Pouch eine Möglichkeit dar. In aller Regel wird dann die Blasenplatte in unterschiedlichem Ausmaß entfernt. Bei Jungen wird ein kleiner Blasenrest tubularisiert, um als Samenreservoir zu fungieren (siehe [Kapitel 11.5 Sekundäre Harnableitung](#)). Über die Urethra wird das Ejakulat ausgeleitet. Manchmal ist ein suprapubisches Fenster als Receptaculum notwendig [181]. Bei weiblichen Patientinnen hingegen werden die Urethra und die ekstophe Blase komplett entfernt. Der Uterus kann in gleicher Sitzung antefixiert werden [183]. Ein einfacher Beckenverschluss ist beim Primärverschluss möglich, war aber historisch nicht immer Standard. Wegen der bekannten und zunehmende klinisch relevanten und nicht zu unterschätzenden Langzeitkomplikationen der Ureterosigmoidostomie vor allem der Entstehung von Neoplasien (Karzinome 7,3 %, Neoplasien 2,4 %) und der gelegentlichen Inkontinenz des Urin-/Stuhlgemisches (in bis zu 35 %) [184] ist bei geeigneten Patient*innen im späteren Verlauf eine Konversion der Ureterosigmoidostomie in einen katheterisierbaren Pouch in Aussicht zu stellen. Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit werden Karzinome an der ureterosigmoidalen Anastomose zunehmend häufig anzutreffen sein, weshalb eine konsequente Nachsorge geboten ist. Vor allem Frauen scheinen von analer Inkontinenz betroffen zu sein, acht von elf gelegentlich nachts inkontinenten Personen waren weiblich, sechs benutzten vorsorglich nachts Vorlagen (Rubenwolf, Hampel 2016). Drei dieser Frauen (37,5 %) beklagten zudem einen Verlust vom Urinstuhlgemisch beim Geschlechtsverkehr (Rubenwolf, Hampel 2016). In einer ägyptischen Studie bekamen 33 Kinder (22 Jungen und elf Mädchen) eine kontinente anale Harnableitung im durchschnittlichen Alter von 5,4 Jahren (Spanne: 2-13 Jahre) und waren alle nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median 66 Monaten (Spanne: 24-148) tags und nachts kontinent bei drei bis fünf Entleerung des Urin-Stuhlgemisches pro Tag (Hafez, Elsherbiny et al. 2001).

8.2 Blasenektrophe: Beckenverschluss

Ob ein Beckenverschluss Auswirkungen auf den erfolgreichen Blasenverschluss hat, bleibt Gegenstand der Diskussion. Durch die Adaptation der Symphysenäste soll vor allem der laterale Zug auf die vordere Bauchwand und das Risiko für eine Bauchwandhernie im weiteren Verlauf reduziert werden. Zudem soll die Beckenbodenmuskulatur, insbesondere die abgeflachte Puborektalisschleife im ventralen Anteil zusammengeführt werden, wodurch die posteriore Urethra tiefer ins Becken gelangt und so durch die anatomische Reorganisation der Auslasswiderstand und damit letztlich – so die Annahme – die Kontinenz verbessert wird. Angeführt wurden früher auch kosmetisch-funktionelle Gründe wie ein Längengewinn bei der Rekonstruktion der Corpora

cavernosa durch den Symphysenverschluss. Anatomische Schwellkörperuntersuchungen mittels MRT bestätigten diese These jedoch nicht [18]. Lange Zeit galt die im Rahmen des Blasenverschlusses durchgeführte Osteotomie als obligat. Fehlgeschlagene Ekstrophieverschlüsse wurden kategorisch auf eine fehlende Osteotomie zurückgeführt. Die Ätiologie der im Verlauf in jedem Fall auftretenden Rediastase der Symphyse ist nach wie vor unklar; ein möglicher Mechanismus ist der verkürzte und außenrotierte anteriore Beckenring. Ideen den Defekt des vorderen Beckens durch Traktionsosteotomien oder Interponate zu schließen, wurden nicht weiterverfolgt.

In allen systematisch gesuchten Studien wurde ein Beckenverschluss auf irgendeine Weise, entweder mit oder ohne Osteotomie, durchgeführt [159, 185-192].

Im Rahmen der RSTM wird der sichere Blasenverschluss allein durch extensive Mobilisation der Weichteile erreicht [128, 129]. Von anderen Autor*innen als misslungener Verschluss („*failure*“) bezeichnete Komplikationen wie urethrokutane Fisteln traten in 30 % [128] und Blasendehiszenzen in 21 % [129] auf. Daher wird auch bei der RSTM mittlerweile mancherorts entweder eine Symphysenadaptation oder eine anteriore Osteotomie durchgeführt, wenn die ventrale Bauchwand nicht spannungsfrei verschlossen werden kann [128]. Obwohl bekannt ist, dass das Becken in manchen Fällen offen blieb, z. B. nach Harnableitung, gibt es dazu keine publizierten systematischen Daten.

Eine randomisierte kontrollierte Studie von Abou Ela, 2020 konnte an einer Kohorte von 20 Säuglingen nach CPRE zeigen, dass, obwohl ältere Patient*innen (11,12±9,98 Monate) ohne Osteotomie verschlossen wurden (Patient*innen mit Osteotomie 5,33±2,06 Monate, 4 von initial 12 in dieser Gruppe wegen Dehiszenz ausgeschlossen), keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der postoperativen Symphysendiastase, der Winkel der Puborektalisschlinge, weiteren den Beckenboden beschreibenden muskulären und ossären Winkeln und der Verteilung im anterioren und posterioren Beckenbodenkompartiment gab, bis auf die Distanz zwischen dem Blasenhalss und den posterioren Sitzbeinhöcker [185]. Auch war in dieser Studie die Symphysendiastase der fehlgeschlagenen Verschlüsse kleiner als in der erfolgreich verschlossenen Gruppe. Zudem muss bemerkt werden, dass ein erfolgreicher Blasenekstrophieverschluss wahrscheinlich von einer Kombination mehrerer Faktoren abhängt, u. a. dem Alter bei Verschluss, der Expertise des/der Operateur*in, der Art des Verschlusses, dem Durchführen einer Osteotomie, der Immobilisationstechnik und ggf. Auftretenden Komplikationen [159].

8.2.1 Osteotomie

8.17	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Wird jenseits der Neugeborenenperiode (>28. Lebenstag) zum sicheren Beckenverschluss eine Osteotomie durchgeführt, sollte die posteriore Osteotomie nicht zum Einsatz kommen.
Evidenzlevel 3	Quellen: [193]
	Konsensstärke: 100 %

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Unter Berücksichtigung der operativen Erfahrung kann eine Indikation bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex für die Osteotomie beim rigiden Becken, einer weiten Symphysendiastase (>7 cm) und jenseits des Neugeborenenalters (>28. Lebenstag) gestellt werden.
Evidenzlevel 3	Quellen: [186, 193]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen 8.17 zu 8.18

Grundsätzlich gibt es anteriore, posteriore und kombiniert anteriore Os-coxae- und vertikale Os-iliaca-Osteotomien; letztere ist, durch die Arbeitsgruppe in Baltimore eingeführt, am weitesten verbreitet [194]. Vorteil der kombiniert anterior Os-coxae- und vertikalen Os-iliaca-Osteotomie ist eine gute Mobilität der Symphysenäste ventral und die Tatsache, dass der Operierte intraoperativ nicht umgelagert werden muss. Drei retrospektive Kohortenstudien beschäftigen sich mit der Fragestellung, ob die Art des Beckenverschlusses/Osteotomietechnik vom Alter abhängig ist. In einer Kohorte von 228 Kindern, 142 Neugeborenen und 86 Säuglingen >28 Tage, hatte der kombinierte Zugang 92,4 % Erfolg [193]. Ein nicht erfolgreicher Verschluss wurde definiert als Blasendehiszenz, Blasenprolaps, Blausauslassobstruktion oder vesikokutane Fistel. Bei Neugeborenen gab es keinen Unterschied in der Erfolgsrate der kombinierten, der posterior-iliaca Osteotomie und der anterioren

innominate Osteotomie (80,0 %, 60,8 %, und 71,2 %, $p=0,2$) ($p<0,001$) [193]. Etwa gleiche Gesamterfolgsraten wurden für den verzögerten Verschluss nach dem 28. Lebenstag berichtet, jedoch hatte hier die posteriore Os iliaca Osteotomie ein signifikant schlechteres Outcome (100 %, 72,4 %, und 93,8 % für die kombinierte, die posteriore und die anteriore innominate Osteotomie ($p<0,001$)) [193].

Baka-Ostrowska et al. verglichen das Outcome und die Komplikationen der posterioren Os iliaca Osteotomie mit einem Verschluss ohne Osteotomie in verschiedenen Lebensaltern bei 100 Patient*innen, beginnend mit den ersten Lebenstagen (1.-3.), zwischen dem 4.-30. Lebenstag, dem 1.-12. Lebensmonat und nach dem ersten Geburtstag [186]. Zur Immobilisation wurden ein fester Pflasterverband und eine Sitzposition für drei Wochen angewandt. Eine Osteotomie wurde bei einer Symphysendiastase von mehr als vier Zentimetern durchgeführt. Ein nicht erfolgreicher Verschluss im Sinne eines Blasenprolaps trat bei 31 Patient*innen auf, davon waren 13 von 68 (19 %) im Zentrum operiert, 18 von 32 (56 %) in auswärtigen Kliniken. Die Autor*innen schlussfolgerten, dass die Osteotomie in jedem Lebensalter das Risiko einer Blasen- und Wunddehiszenz vermindere. Das Alter spielte insofern eine Rolle, als bei Patient*innen, die in den ersten 72 Lebensstunden operiert wurden, nicht erfolgreiche Verschlüsse mit und ohne Osteotomie nicht signifikant unterschiedlich häufig auftraten ($p=0,7$). Bei Patient*innen, die jedoch älter als 72 Stunden waren, trat eine Wunddehiszenz ohne Osteotomie signifikant häufiger auf als nach Osteotomie ($p<0,002$) [186]. Die Autor*innen gaben keine Informationen über das postoperative Management, insbesondere die postoperative Schmerztherapie an.

Husmann et al. verglichen drei Kohorten, die entweder mit posterior-iliaca Osteotomie ($n=51$) oder ohne Osteotomie, als Neugeborene oder verzögert (>28 . Lebenstages) operiert wurden ($n=29$). Er bezog den Erfolg der Osteotomie und das urologische Outcome insbesondere Langzeitparameter wie die Kontinenz und die Notwendigkeit einer späteren Blasenaugmentation in die Auswertung mit ein. Säuglinge, die verzögert und ohne posterior-iliaca Osteotomie verschlossen worden waren, hatten zwar nicht unbedingt eine höhere Rate an Dehiszenzen, jedoch später eine schlechtere primäre Kontinenzrate ($p<0,01$) [189]. Husmann et al. bringen zudem andere Kofaktoren ins Spiel, die zu einer Dehiszenz führen können, wie eine abdominelle Distension oder ein Katheterverlust vor dem siebten postoperativen Tag. Zudem fanden Husmann et al. heraus, dass bei frühem Blasenverschluss in den ersten 72 Lebensstunden die Kontinenzentwicklung unabhängig von der Osteotomie verläuft. Bei einem verzögerten Verschluss jedoch erreichten nur 10 % der Kinder, die keine Osteotomie erhielten, aber 70 % derer, die eine posterior-iliaca Osteotomie hatten, Kontinenz ($p<0,01$). Es wurde hier keine Kontinenzdefinition angegeben. Kontinenz war möglich für 75 % der Patient*innen nach erfolgreichem Erstverschluss, wohingegen nur 10 % Kontinenz bei Dehiszenz erreicht wurde ($p<0,01$) [189]. Dem widersprechen Castagnetti et al., die keinerlei Einfluss der Osteotomie auf die Rate späteren Blasenrekonstruktionen, der Notwendigkeit einer Blasenaugmentation, der

Anlage eines Mitrofanoff-Stomas oder der Rate an intermittierendem Einmalkatheterismus fanden [187].

Ob und in welcher Form eine Osteotomie im Einzelfall erforderlich ist, ist daher stets individuell zu entscheiden. Dazu ist eine Untersuchung der Formbarkeit bzw. der Zusammenziehbarkeit des infantilen Beckens in Narkose erforderlich, die meist durch Expert*innen im Rahmen des Erstverschlusses erfolgt. Leider gibt es kein objektives Maß für eine adäquate Einschätzung der Formbarkeit bzw. der Zusammenziehbarkeit des infantilen Beckens, auch können eine ausreichende operative Erfahrung und operative Mindestmengen in dieser Hinsicht nicht definiert werden. Dennoch gilt, dass die Erfahrung des behandelnden Zentrums und des/der Operateur*in mit den zur Verfügung stehenden Techniken und Behandlungsstrategien für den Erfolg des Erstverschlusses die entscheidende Rolle spielt.

8.2.2 Zuggurtungstechnik

8.19	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Säuglingsalter kann mit der Zuggurtungstechnik ohne Osteotomie bei entsprechender Erfahrung mit der Methode und anschließender Immobilisation ein sicherer Beckenverschluss erreicht werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen 8.19

Der Beckenringverschluss ohne Osteotomie erfolgt in Zuggurtungstechnik nach Schrott [167]. Über die 2–3 Zugnähten (Polydioxanon-Kordel von 1 mm Stärke), die breit fassend tangential durch die horizontalen Schambeinäste gestochen werden, wird das Becken langsam zugezogen [195]. Idealerweise gelingt die Adaptation bis auf eine interpubische Distanz unter 1 cm. Erfahrungen zeigen, dass diese Technik nicht nur in den ersten Lebenstagen und bei einer maximalen Symphysenweite von 4 cm, sondern auch in den ersten 10–12 Lebenswochen bis zu einer maximalen Symphysenweite von 6–7 cm problemlos durchführbar ist. Die anschließende Immobilisation erfolgt mit einem Meerjungfrauenverband über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen (siehe [Kapitel 8.2.3 Formen der Immobilisation](#)). In einem großen Kollektiv von über 180 primären Blasenektrophie-Rekonstruktionen seit 1983 im Erlanger und Regensburger Krankengut wurde nur in einem Fall ein Schambeinausriss und in einem Fall eine Infektion im Bereich der Symphyse berichtet [117, 122]. Auch andere Arbeitsgruppen bestätigten diese positiven Erfahrungen einer wenig invasiven Beckenringadaptation [187, 196]. Die im Langzeitverlauf erneut auftretende Symphysenrediatase bleibt der nach stattgehabter Osteotomie vergleichbar [124].

8.2.3 Formen der Immobilisation

8.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Nach dem Beckenverschluss sollten die Beine in einer Form der Immobilisation ruhiggestellt werden, die die Abduktion der Beine verhindert.
Evidenzlevel 3	Quellen: [197, 198]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen 8.20

Verschiedene Formen der Immobilisation sind beschrieben:

- „Mummy wrap“ (Meerjungfrauenverband oder Igluverband)
- *Spica casting*
- *Knee immobilizers* (Kniebandagen)
- *External fixation* (externe Fixation)
- *Buck's traction* (Extension/Traktion nach Buck)
- *Bryant's traction* (Extension/Traktion nach Bryant)

Die „einfachste“ Form der Immobilisation ist der sogenannte *Mummy wrap*, Meerjungfrauen- oder Igluverband, welcher nur für Rekonstruktionen ohne Osteotomie geeignet ist. Sie dient ausschließlich der Entlastung der unteren Abdominalwand und hat keinen Einfluss auf das knöcherne Becken.



Abbildung 1: *Mummy wrap* (auch: Meerjungfrauen- oder Igluverband)
© Foto: Prof. Dr. Anne-Karoline Ebert

Unter Abpolstern der Knie und Knöchel mit Watte werden die Beine mit semielastischen Binden über einen Zeitraum von bis zu 14 Tagen gewickelt, um eine Abduktion der Beine zu vermeiden. Aufgrund des Risikos von Kompartmentsyndromen verbieten sich Infusionen an Beinen und Füßen. Auch sollten diese redressierenden Verbände täglich gewechselt und die Beine, insbesondere die Knieinnenseiten, nach Druckstellen inspiziert werden, um Dekubiti vorzubeugen.

Zwei Kohortenstudien aus der gleichen prospektiven Institutsdatenbank verglichen das Outcome unterschiedlicher Immobilisationsformen bei primären und sekundären Blasenektrophieverschlüssen in sich offensichtlich überlappenden Kollektiven [197, 198]. Zaman et al. fokussierten sich auf den Vergleich verschiedener Immobilisationstechniken in Hinblick auf einen erfolgreichen Blasenektrophieverschluss [198]. Haffar et al. untersuchten die These, ob eine zusätzliche externe Fixation des Beckens das Outcome von den verschiedenen Immobilisationsformen verbessere [197]. Zaman et al. berichten über die Ergebnisse der unterschiedlichen Immobilisationstechniken bei Primärverschlüssen, die jeweils in 48,1 % mit Osteotomie und 48,5 % ohne Osteotomie erfolgten, wohingegen 97 % der Sekundärverschlüsse mit Osteotomie verschlossen wurden. Hinsichtlich der Immobilisationstechnik hatte die modifizierte Buck'sche Traktion mit 95 % und die Bryant's Traktion 79,3 % Erfolg, am wenigsten erfolgreich war der *Spica cast* Verband mit 49,6 %. Bei den Sekundärverschlüssen wurde in dieser Serie der beste Erfolg für die Buck'sche Traktion mit externem Fixateur berichtet (74,3 %) [198]. Statistisch ergab die Regressionsanalyse eine OR von 5,60 (95 % KI 10,74-23,1, $p=0,008$) für die Buck'sche Traktion und 1,13 (95 % KI 0,60-2,12, $p=0,699$) für die Bryant's Traktion in Hinblick auf einen erfolgreichen Verschluss. Damit scheint die Buck'sche Traktion der Bryant's Traktion und dem *Spica cast* Verband überlegen zu sein. Lediglich 24 Patient*innen wurden mit dem *Mummy wrap* Verband versorgt. Die Dauer der Immobilisation betrug bei der Buck'schen Traktion 35,5 Tage (Interquartilsabstand (IQR): 30-42 Tage), bei der Bryant's Traktion 28 Tage (IQR: 28-30 Tage) [198]. Vergleichende Daten, die die Dauer der Ruhigstellung und deren direkte Auswirkungen auf den Ektrophieverschluss analysieren, stehen nicht zur Verfügung.

Bei Haffar et al. wurden Immobilisationstechniken bei der Mehrzahl der Patient*innen eingesetzt (83,9 %; $n=627$). In einer Gruppe von 67 Patient*innen ohne jegliche Immobilisation waren 74,6 % der Blasenverschlüsse nicht erfolgreich. Erfolgreiche Rekonstruktionen konnten mit dem Durchführen einer Osteotomie, einer externen Fixation und anschließender Immobilisation erreicht werden, insbesondere bei der bilateralen kombinierten anterioren Os-coxae- und vertikalen Os-iliaca-Osteotomie mit anschließender modifizierter Buck'schen Traktion [197]. Wurde lediglich ein Fixateur extern ohne Immobilisation angebracht, war in 33 % der Blasenverschluss nicht erfolgreich, wurde zudem irgendeine der oben genannten Immobilisationstechniken verwandt in nur 7,1 % [197]. Meldrum et al. stellten den höchsten Erfolg bei Patient*innen nach Osteotomie mit einem externen Fixateur und 6-8 Wochen Ruhigstellung in einer modifizierten Buck'schen

Traktion fest (96 %) [199]. Damit zeigt sich in der publizierten Literatur übereinstimmend die höchste Sicherheit für einen erfolgreichen Blasenverschluss mit Osteotomie nach einer externen Fixation mit Immobilisation mit Hilfe der Buck'schen Traktion.

8.2.4 Andere (z. B. mit Blasenplatte, Fremdmaterial, etc.)

Im Neugeborenen- oder Kleinkindalter ist das Becken noch vergleichsweise flexibel und kann daher meist ohne Fremdmaterial verschlossen werden. Hinsichtlich der Beckenosteotomie wird auf [8.2.1 Osteotomie](#) und [8.2.2 Zuggurtungstechnik](#) verwiesen. Im Adoleszenten- und Erwachsenenalter ist der Abdominalverschluss eine Herausforderung; verschiedene Ansätze, Materialien und Techniken kommen dabei zum Einsatz (siehe Kapitel [8.5 Rekonstruktionen im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter](#)).

8.3 Epispadie: Junge/Mädchen

8.3.1 Operationstechniken

8.3.1.1 Hormonelle Vorbehandlung

8.21	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor der Epispadierekonstruktion bei Jungen kann eine Hormontherapie analog den Hypospadien erfolgen. Die Eltern sollen über potentielle Komplikationen aufgeklärt werden. Über die abschließende Wirksamkeit kann anhand der Datenlage nicht befunden werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 8.21

Analog der präoperativen Hormonbehandlung bei Hypospadie ist auch bei der Epispadie eine hormonelle Vorbehandlung vor Operation mit dem Ziel einer optimaleren Vaskularisation von Penis und Urethra möglich (Gearhart and Jeffs 1987; Makedonsky 2006). Diese Möglichkeit jedoch wird von den Operateur*innen unterschiedlich gehandhabt. Erfahrungen im Zusammenhang mit dem BEEK sind nur zur parenteralen Applikation publiziert: Verwendet wurden 2 mg/kg Testosteron-Propionat intramuskulär fünf und zwei Wochen (n=5 [4]) und 250–500 IU humane Choriongonadotropin (HCG) intramuskulär zweimal wöchentlich für drei Wochen (Fallkontrollstudie: n=30; [3]) jeweils vor der Rekonstruktion. Wie von den Hypospadien bekannt, können Penisgröße und Breite der Urethralplatte günstig beeinflusst werden [200–202]. Die Penislänge nahm bei Epispadie (n=5) um 2,5 cm im Mittel zu, die Zirkumferenz um 1,9 cm [4]. Makedonsky et al. fanden bei Blasenektrophien (n=42) und Epispadien (n=5) bei generell guter Vaskularisation im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=15) eine Zunahme der Länge um 1,8 cm (p<0,01) und der Zirkumferenz um 1,2 cm (p<0,05). Durch eine präoperative Testosterontherapie wurde in einer systematischen Metaanalyse eine Zunahme der Penislänge im Hypospadienklientel von 9,34 mm (95 % KI 6,71–11,97) nachgewiesen [203]. Im Vergleich zu den Kontrollen waren beim BEEK zudem der epidermale

Wachstumsfaktor und sein Rezeptor in Proben der zunächst unbehandelten Penishaut erniedrigt, beide erhöhten sich jedoch durch die HCG-Injektionen in Biopsien im Verlauf [3]. Sechs Monate nach Hormontherapie zeigte sich dieser Effekt hinsichtlich Penislänge und Hormonlevel komplett reversibel. Der Autor empfahl eine Hormonvorbehandlung bei schlechten Hautverhältnissen und nach Voroperationen zur Reduktion von Komplikationen [3].

Folgende Präparate können Anwendung finden:

- Testosteron-Propionat intramuskulär, 2 mg/kg, in 3-wöchentlichen Abständen, endet fünf Wochen vor der Operation
- Dihydrotestosteron Gel 2,5 %, 2-mal täglich über 4 Wochen lokal aufgetragen, endet 4-6 Wochen vor der Operation

Bei unzureichender Datenlage müssen die Art und der Zeitpunkt der Applikation, die möglicherweise negativen Auswirkungen auf die Wundheilung [3], die Reversibilität der positiven Auswirkungen und die potentiellen systemischen Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Fertilität durch unphysiologisch hohe Hormonlevel diskutiert werden. Auch bei Hypospadien ist die Sinnhaftigkeit dieser Therapie noch nicht abschließend geklärt [204]. Der topischen Vorbehandlung wäre sicher der Vorzug zu geben (siehe S2k Leitlinie zur operativen Behandlung der distalen, mittleren und proximalen Hypospadien Abschnitt 1.9 Präoperative hormonelle Behandlung [131]). Hinsichtlich der Nutzen-Risikenabwägung der Hormontherapie und der Aufklärung der Eltern wird auf die S2k Leitlinie Hodenhochstand verwiesen [205].

8.3.1.2 Grundprinzipien der Rekonstruktion Rekonstruktion beim Jungen

Die operationstechnischen Voraussetzungen (Lagerung, optische Vergrößerung, Nahtmaterial, Instrumentarium, Harnableitung, Verband) sind mit denen bei der Hypospadien vergleichbar (siehe S2k Leitlinie zur operativen Behandlung der distalen, mittleren und proximalen Hypospadien Abschnitt 2 Allgemeine Gesichtspunkte für die Hypospadienoperation S. 16 [131]).

Eine anatomisch-funktionelle Rekonstruktion der Epispadien beinhaltet die Rekonstruktion eines ansprechenden, geraden und funktionstüchtigen Penis mit orthotoper Verlagerung der Urethra sowie ggf. kontinenzverbessernden operativen Maßnahmen. Diese Eingriffe können geplant ein- oder zweizeitig durchgeführt werden.

Die grundlegenden operativen Schritte der Peniskorrektur beinhalten:

1. Penisaufrichtung (-deflexion) durch Korrektur der intrinsischen Dorsalflexion
2. Tubularisierung der Urethralplatte (Urethralplastik),
3. Ventralverlagerung der Urethra an die orthotope Position
4. Rekonstruktion der Glans (Meatoglanduloplastik) und
5. Hautdeckung des Penisschaftes (z. B. *Byars flaps* oder *ventral rotational skin flap*) [8]

Nach dem Degloving wird der den Sphinkter durchziehende dorsale Bindegewebsstreifen entweder bis in die prostatistische Harnröhre oder bis in den

Blasenhals hinein entfernt. Unter konsequenter Schonung der Gefäß-/Nervenversorgung werden die Schwellkörper partiell oder komplett von der Symphyse gelöst (Johnston Mannöver [206, 207]). Die Ablösung der Urethralplatte von den Corpora cavernosa bis hin zur Prostata ist Voraussetzung, um die tubularisierte Urethra in die orthotope ventrale Position verlagern zu können. Zur Penisdeflexion werden die mobilisierten Schwellkörper entweder nach lateral rotiert [157, 208] oder nach begradigenden Corporoplastiken nach medial rotiert und dorsomedial anastomosiert z. B. Cantwell-Ransley Technik [209-213]. Die Mobilisation des neurovaskulären Bündels wird dabei unterschiedlich gehandhabt. Sub- bzw. transsymphysär ist eine Adaptation des Beckenbodens möglich. Da beide Corpora cavernosa, die Glanshälften und die Urethra mit Corpus spongiosum eine separate Blutversorgung besitzen, kann alternativ die Urethralplatte vollständig von den Corpora cavernosa und den anhängenden Glanshälften abgelöst werden: „*complete disassembly technique*“ [214, 215]. Die „*partial disassembly technique*“ belässt eine kleine Gewebebrücke zwischen der Hemiglans und der Urethralplatte [215]. Erweist sich die nach ventral verbrachte Urethra als zu kurz, wird sie ventral hypospad ausgeleitet, so dass später gegebenenfalls eine weitere Rekonstruktion der Urethra mittels freiem Gewebetransfer nötig wird [216]. Wegen potentieller erheblicher vaskulärer Komplikationen und dem geringen zusätzlichen Längengewinn ist die „*complete disassembly technique*“ jedoch umstritten, vergleichende Studien wie nach Braga 2008 lassen zudem objektive Outcomeparameter wie die Penislänge, -ausrichtung oder ein potentiell besseres Langzeitoutcome als Bewertungsendpunkte vermissen [217].

Rekonstruktion beim Mädchen

Bei Mädchen wird das Genitale in Einheit mit der Urethra und der kontinenzschaffenden Blasenhsrekonstruktion meist einzeitig durchgeführt. Vermehrt kommen heute perineale und transvaginale Urethra- und Blasenhsplikationstechniken zur Anwendung [107, 218]. Alternativ wird aber auch weiterhin die klassische suprapubische Blasenhsplastik in Kombination mit der Korrektur des äußeren Genitales inklusive Mons pubis-Plastik analog der kompletten Blasenekstrophie oder die RSTM durchgeführt. Die Klitoris kann bifid verbleiben, um die sensitive Durchblutung und Innervation nicht zu gefährden. Eine Fusion der Labia majora wird angestrebt, um die Klitorishälften so nahe wie möglich aneinander zu bringen. Eine Scheideneingangsplastik folgt in der Pubertät so nötig (siehe Kapitel [12.3.1.1 Äußeres Genitale](#)).

8.3.2 Outcome

Das Outcome der Penisrekonstruktion kann in ein direkt postoperatives und ein Langzeitoutcome (siehe Kapitel [12.3.2.2 Sexualität und Fertilität](#)) unterteilt werden.

8.22	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Das ideale Alter für die Rekonstruktion der Epispadie in Hinblick auf Morbidität und Lebensqualität ist auf Basis der derzeitigen Literatur nicht festzulegen.
	Quellen: [217, 219]
	Konsensstärke: 100 %

8.23	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Epispadie mit offener Urethralplatte kann in jedem Lebensalter korrigiert werden. Die operative Korrektur sollte zeitnah nach Diagnosestellung erfolgen, vorzugsweise vor der Pubertät.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 8.22 bis 8.23

Grundsätzlich ist eine primäre Epispadiekorrektur technisch in jedem Lebensalter, beim Jungen, Adoleszenten oder Erwachsenen operativ möglich. Meist wird heute ein Operationszeitpunkt um den ersten Geburtstag in Analogie zur Hypospadie gewählt [131]. Zwar sind durch die offene Urethra allein keine Gesundheitseinschränkungen zu erwarten, mit der Zeit ist jedoch eine Einschränkung der Dehnbarkeit der Urethralplatte denkbar. Daten dazu liegen nicht vor. Vereinzelt stellen sich auch Erwachsene zur Primärkorrektur in der Klinik vor. Grundsätzlich wird vermutet, dass nach alleiniger Rekonstruktion der Urethra der infravesikale Widerstand zunimmt und eine periodische Füllung und Entleerung der Blase („*bladder-cycling*“) ermöglicht wird. Auch, wenn urodynamische Daten fehlen, unterstützen klinische Beobachtungen diese These. Als prädisponierend für vaskuläre Komplikationen werden die Mitchell-Bagli Technik und ein Operationszeitpunkt innerhalb der Neonatalperiode angenommen [220]. Zur Klärung des besten Operationszeitpunktes in Hinblick auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität wurde die entsprechende Literatur analysiert. In zwölf Studien [12, 216, 217, 219, 221-228], davon eine vergleichende Kohortenstudie [217], wurden Endpunkte der Peniskorrektur berichtet: elf erfassten postoperative Komplikationen (Fisteln, Chordapersistenz, Meatusstenose, Penistorsion bzw. -angulation, Urethraldiverstikel) [216-218, 221-226, 228, 229], fünf die Kosmetik (semiquantitativ als Einschätzung der Untersuchenden) [216, 223, 225, 229] bzw. der Eltern [227], zwei die Genitalfunktion [216, 223] und drei das Langzeitoutcome [216, 218, 224] bzw. den Korrekturerfolg („*successful*“).

outcome“) in der Fremdbeurteilung der Behandelnden und der Behandelten [219, 226]. Keine Studie weist die Mortalität als Endpunkt aus.

In sechs retrospektiven Fallserien, in denen ausschließlich die modifizierte Cantwell-Ransley Technik untersucht wurde [12, 222, 224-226, 228], lag die Gesamtkomplikationsrate in der Altersspanne von sechs Monaten bis 28 Jahren zwischen 0 % [222, 224] und 28 % [226]. 0 % Komplikationen gaben Autoren an, die Patienten im Alter von 15-25 Jahren [224] bzw. Jungen von im Median 29 Monaten operiert hatten [222]. Bar-Yosef 2017 empfehlen die Rekonstruktion jenseits des sechsten Lebensmonats durchzuführen [222]. Weitere Wiederholungsoperationen erfolgten jedoch bei 75 % (6/8) der Patienten aus kosmetischen (n=4) und funktionellen (n=2) Gründen [228].

Vier Studien beschrieben die Ergebnisse der Mitchell-Bagli Technik bei 34 Patienten im Alter von 4-13 Jahren [227], zwei Monate bis sieben Jahren [216], 10 Monate-16 Jahre [223] und 10-20 Monate [221]. Damit waren die Patienten der Cantwell-Ransley Technik tendenziell älter. Als differenziertere Aufstellungen der Komplikationen der Mitchell-Bagli Technik werden Fisteln in 14,3 %, Meatusstenosen in 14,3 %, Glansrotation in 28,5 % und eine persistente Peniskurvatur in 57 % genannt [221]. Bhat et al. 2015 berichteten in 14,3% milde residuale Kurvaturen ohne weiteren Revisionsbedarf im Untersuchungszeitrahmen von max. fünf Jahren, was natürlich bei einem Behandlungsalter von im Median 10,7 Jahren (Spanne: 10 Monate bis 16 Jahre) für eine definitive Beurteilung nicht ausreicht [223]. Kibar et al. legten bei distalen Epispadien in 33 % Komplikationen dar (Rotations- und Angulationsanomalien des Penis, Meatusstenosen, subcoronare Fisteln), die in 75 % einer operativen Revision bedurften [216]. Mokhless et al. 2008 beschrieben bei älteren Kindern (n=11, Altersspanne: 4-13 Jahre) lediglich eine Fistel, die einer späteren Revision bedurfte [227].

Die einzige vergleichende Fallkontrollstudie von Braga et al. 2008 stellte das Outcome und die Komplikationen zwischen den Rekonstruktionsmethoden nach Mitchell-Bagli (n=7, 19,3 Monate (9-42 Monate)) und nach Cantwell-Ransley (n=14, 16,8 Monate (12-24 Monate)) bei penopubischen Epispadien gegenüber [217]. Die Gesamtkomplikationsrate wird bei Cantwell-Ransley mit 57 % fast doppelt so hoch angegeben wie bei Mitchell-Bagli mit 29 % (p=0,44). Komplikationen, bezogen auf die penilen Endpunkte, wurden für die residuelle dorsale Kurvatur bei Mitchell-Bagli mit 14 %, bei der Cantwell-Ransley Technik mit 21 % beziffert. Urethrokutane Fisteln traten bei Mitchell-Bagli in 14 % (bei der Primärrekonstruktion) und bei der Cantwell-Ransley Technik mit 29 % doppelt so häufig auf. Revisionen aus kosmetischen Gründen waren nur bei der Technik nach Cantwell-Ransley in einem Fall (7 %) nötig. Bei etwa gleichem Alter bei Operation traten bei der Cantwell-Ransley Technik häufiger Komplikationen an der Urethra und der Penisausrichtung auf.

Die Fallserie von Shahat et al. 2017 mit einem geringen Risiko für Bias verglich das nicht näher definierte „erfolgreiche Outcome“ zweier Epispadie-Phänotypen der verborgene Epispadie („*Concealed epispadias*“) (n=11) im Alter von 28,5 Monaten und der klassischen isolierten Epispadie (n=40) im Alter von 52

Monaten ($p=0,005$). Bei gleicher Operationstechnik modifiziert nach Cantwell-Ransley konnte ein erfolgreiches Outcome für 31 von 40 (77,5 %) der isolierten Epispadien und für neun von elf (81,8 %) der verborgenen Epispadien erreicht werden ($p=1$): Trotz des signifikant älteren Patientenkollektivs zeigte sich statistisch keine niedrigere Erfolgsrate, was für eine altersunabhängige Entscheidung im Kleinkindalter zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahr spricht [219].

Eine Bewertung der Endpunkte Kosmetik als auch Genitalfunktion ist in den Studien nicht hinreichend aufgeführt und kann daher nicht bewertet werden.

8.4 Epispadie: Kontinenzkonzepte

8.4.1 Grundsätzliches Management zum Erlangen von Kontinenz

8.24 Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad A	Ein Kontinenzkonzept soll in Zusammenschau der erhobenen Befunde erstellt werden. Dazu gehören u. a.: <ul style="list-style-type: none"> • Funktionelle Blasenkapazität (aus Miktionsprotokoll, zystoskopisch unter manueller Blockade des Sphinkters) • Miktionszystourethrogramm: Vorhandensein eines vesikoureterorenenalen Refluxes, Blasenhaliskonfiguration • Urodynamik: Detrusorfunktion in Speicher- und Entleerungsphase und des Auslasswiderstandes (<i>Leak Point Pressure</i>) als direkter Marker der intrinsischen Sphinkterfunktion • Komorbiditäten/Komplikationen: Stuhlkontinenz, rezidivierende Harnwegsinfektionen, Nierennarben, Hypertonie, renale Gesamtleistung, Entwicklungs- und sozialmedizinische Aspekte
Evidenzlevel 4	Quellen: [12]
Konsensstärke: 100 %	

8.25 Evidenzbasierte Empfehlung	
Empfehlungsgrad B	Der Zeitpunkt einer invasiven Diagnostik zur Abklärung der Harnkontinenzsituation sollte mit der Familie individuell besprochen werden. Ein idealer Zeitpunkt ist anhand der vorliegenden Daten nicht feststellbar. Eine Untersuchung in Narkose ist nur gerechtfertigt, wenn auch Konsequenzen daraus gezogen werden.

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Evidenzlevel 4	Quellen: [12]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 8.24 bis 8.25

Konsequente und alterskorrelierte epidemiologische Beobachtungsstudien der natürlichen Kontinenzentwicklung bei Betroffenen mit unterschiedlichen Epispadie-Phänotypen fehlen. Wenngleich spontane Kontinenz bei distalen Epispadien wahrscheinlicher ist, so sind nicht alle Betroffenen mit distaler Epispadie kontinent [9, 12]. Cendron et al. berichten spontane Harnkontinenz bei 65 % der Jungen mit allen Epispadieformen, dabei waren neun von 14 (64 %) der penopubischen, fünf von acht (63 %) der penilen und drei von vier (75 %) der glandulären Epispadien kontinent [12]. Dabei schienen radiologische oder zystoskopische Befunde wenig mit dem selbstberichteten Kontinenzstatus zu korrelieren. Für betroffene Mädchen gibt es zur individuellen Kontinenzsituation in der Literatur keine spezifischen Informationen.

Bei subjektiver Beschwerdefreiheit sind daher zunächst klinische Kontrollen in großen Abständen ausreichend. Ist gewünscht die Kontinenzentwicklung bei Harninkontinenz anzustoßen, werden zunächst, abhängig von der Beobachtung der Eltern, Miktionsprotokolle und Restharnbestimmungen angefertigt. Bei unzureichender physiologischer Kontinenzentwicklung erfolgt eine invasive Diagnostik in Narkose mittels Urethrozystoskopie und eines suprapubisch eingebrachten Messkatheters zur Röntgendarstellung der Blase und anschließenden Urodynamik. Die zystoskopische Beurteilung der Sphinkter- und Blasenhalmmorphologie im Sinne einer Spaltbildung am Blasenhalshals zwischen 10/12 und 14.00 Uhr und der Lokalisation des Colliculus, sowie das Ausmaß der Symphysendiastase erlauben nicht immer ausreichend sichere Rückschlüsse auf die Kontinenz und die Blasenhalshalsfunktion [12].

Beim Miktionsstraining ist zu beachten, dass in jedem Fall eine strukturelle Harninkontinenz besteht, die willentlich nur bedingt beeinflussbar ist. Urotherapeutische Basismaßnahmen können eingeführt und erklärt werden (siehe S2k-Leitlinie Enuresis und nicht-organische (funktionelle) Harninkontinenz bei Kindern und Jugendlichen unter Allgemeine Empfehlungen in der Standard-Urotherapie [230]). Auch die Durchführung eines aktiven Beckenbodentrainings ist möglich (siehe [11.3.2 Physiotherapie](#)). Wichtig ist jedoch, Frustrationen der Betroffenen zu vermeiden und überhöhte Erwartungen des sozialen Umfelds durch diese konservativen Übungsmaßnahmen abzuwehren. Zudem muss anerkannt werden, dass die Entwicklung eines Kontinenzkonzeptes bei Epispadie wie auch die physiologische Kontinenzentwicklung ein dynamischer Prozess ist. Der Zeitpunkt einer

invasiven Diagnostik sollte jedoch mit der Familie individuell besprochen werden. Besondere Beachtung erfahren dabei die individuelle Entwicklung des Kindes und die familiären Ressourcen.

8.4.2 Beckenbodenadaption

Um eine möglichst anatomiegerechte Rekonstruktion zu erreichen, wurde 2001 die periurethrale Muskelreapproximation der anterioren perinealen Muskulatur vorgestellt [231-233]. Dazu wird von perineal aus im Rahmen der Penisrekonstruktion die anteriore perineale Muskulatur mittels Elektrostimulation identifiziert, mittig durchtrennt und symmetrisch über der proximalen tubularisierten Urethra zusammengenäht bzw. gedoppelt. Dadurch wird die proximale Urethra tiefer ins Becken verlagert, zudem wird der anteriore Muskelsupport verstärkt. Eine den Blasenhalss selbst einengende Blasenhaloplastik findet dabei nicht statt [233]. Bei männlichen Epispadien (n=5) konnten eine signifikant bessere Blasenkapazität und längere Trockenintervalle bei vergleichsweise geringen Komplikationen (20 % Harntraktdilatationen) und 100 % Kontinenz tagsüber erreicht werden [233].

8.4.3 Blasenhaloplastik

Besteht weiterhin klinische Harninkontinenz, wird eine Blasenhalrekonstruktion notwendig. Serien mit Behandlungsergebnissen nach Blasenhaloplastik bei isolierten Epispadien sind selten vorhanden [223], meist wird über Erfolge der Blasenhaloplastik des gesamten BEEK-Spektrums berichtet. Die Kontinenzraten der isolierten Blasenhaloplastik sind sehr variabel, meist aber um 50 % und abhängig vom Lebensalter, was auch daran liegt, dass eine einheitliche Kontinenzdefinition fehlt [234].

Folgende einzeitige und mehrzeitige Rekonstruktionsmethoden stehen zur Verfügung:

- Konventionelle Blasenhalplastiken (Young Dees-Leadbetter (YDL); Mitchell-Bagli Technik)
- RSTM
- Perineale Techniken: [107, 232, 233]

Da aktive steuerbare Kontinenz auch bei der isolierten Epispadie schwer zu erreichen ist, muss stets abgewogen werden, ob zur Blasenhaloplastik mit ihrer passiven Widerstandserhöhung und der damit erreichten „Trockenheit“ ein katheterisierbares Stoma zur restharnfreien Blasenentleerung und je nach Blasenkapazität auch eine Blasenaugmentation erforderlich sind. Eine Osteotomie ist bei geschlossener Symphyse und meist nur geringer knöchernem Defekt des vorderen Beckenrings nicht indiziert; dagegen muss die Symphyse zur besseren Exposition der Blasenhalregion oft partiell oder komplett durchtrennt und anschließend wieder readaptiert und fixiert werden. Isolierte Kenntnisse zur anschließenden Ruhigstellung des Beckens nach Symphysiotomie bei dieser Epispadiekorrektur sind in der Literatur nicht publiziert. Meist wird anschließend Bettruhe oder eine Ruhigstellung der Beine für etwa eine Woche angewandt.

8.4.4 Perinealer Zugang

Der perineale Zugang alleine eignet sich hauptsächlich für weibliche Betroffene [107, 218, 229], wenngleich der perineale Zugang als periurethrale Muskelreapproximation der anterioren perinealen Muskulatur auch für männliche Betroffene mit BEEK propagiert wurde [232, 233].

Der Operationszeitpunkt wird individuell gewählt, an potentiellen Komplikationen und der Blasenentwicklung orientiert und liegt meist im Kleinkind- bis Pubertätsalter, je nachdem, wann die Diagnose gestellt und eine Therapie gewünscht wurde. Von den publizierten Serien mit kleinen Fallzahlen, wo bis zu neun weiblichen Epispadien mit dieser Operationstechnik korrigiert wurden, traten meist keine Komplikationen auf [107, 218, 223, 229, 235]. In mehreren Kohortenstudien wurden die Ergebnisse der perinealen Urethralverlängerung mit Blasenhsplikation mit den klassischen suprapubischen Blasenhsplastiken nach Young-Dees [235] bzw. der RSTM [107] verglichen. Leclair 2018 verglich die Kontinenzergebnisse der perinealen Urethralverlängerung mit Blasenhsplikation (n=7, medianes Alter 32 Monate (14-102 Monate)) und die RSTM (n=11, medianes Alter 42 Monate (8-93 Monate)). Prospektiv wurden Mädchen mit adäquater altersentsprechender Blasenkapazität von 116 % (92-143 %) der perinealen Rekonstruktion zugewiesen, die Mädchen mit erniedrigter altersentsprechender Blasenkapazität von 56 % (10-94 %) bei vergleichbarem Alter der RSTM. Die RSTM erwirkte eine Kontinenz tagsüber von 100 % und tags und nachts von 38 %, wohingegen bei der perinealen Rekonstruktion 57 % der Patientinnen tags und nachts trocken waren, 71 % tagsüber trocken waren und 29 % Windeln zur Protektion trugen. Die postoperative Blasenkapazität lag bei beiden Methoden bei etwa 80 % der altersentsprechenden Kapazität (82 % (56-102 %)) beim perinealen Zugang, 87 % (25-103 %) bei der RSTM. Bei drei Betroffenen war nach perinealer Rekonstruktion eine zusätzliche Blasenhsinjektion bei Stressinkontinenz notwendig [107].

Abhängig von der initialen Blasenkapazität konnten Kontinenzraten am Tage von 60-87 % und komplette Kontinenz etwa in der Hälfte der Fälle erreicht werden [107].

Wenngleich Hyperkontinenz in dieser Serie postoperativ fast nie aufgetreten ist, kann der intermittierende Einmalkatheterismus notwendig sein, was bei der primären Indikationsstellung und Aufklärung der Eltern zu berücksichtigen ist. Die weiteren operativen Möglichkeiten bleiben bestehen und können bei Bedarf konsekutiv eingesetzt werden.

8.4.5 Zeitpunkt der kontinenzschaffenden Operation

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Der Zeitpunkt für eine operative Intervention zur Kontinenzverbesserung bei isolierter Epispadie soll individuell gewählt werden.

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung
A	Bei einzeitigen Rekonstruktionsmethoden liegt er um das erste Lebensjahr, bei mehrzeitigen Methoden im Vorschul- und Schulalter und ist von der präoperativen Blasenkapazität und der Kooperation des Kindes abhängig.
Evidenzlevel	Quellen: [217, 236]
3	
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 8.26

Zur Klärung der Frage, zu welchem Zeitpunkt die Durchführung des kontinenzschaffenden Eingriffs bei Epispadie Sinn macht, wurden zehn retrospektive Fallserien [12, 216, 217, 219, 221, 223, 228, 229, 237, 238] und fünf retrospektive Kohortenstudien mit sehr unterschiedlichen Herangehensweisen analysiert [107, 217, 218, 235, 236]. Die meisten Fallserien lassen keine Rückschlüsse auf ein optimales Alter zur Kontinenzrekonstruktion zu, vielmehr bleiben die Entscheidungskriterien zur Operation und der Zeitpunkt, an dem der Kontinenzstatus erhoben wurde, im Unklaren. Ein Bias ist schon deswegen nicht auszuschließen, da Betroffene die Kliniken wahrscheinlich mit dem konkreten Anliegen kontaktierten, eine Lösung für das Kontinenzproblem zu finden. Manche Autor*innen benutzen jedoch die Entwicklung der Blasenkapazität und ggf. ihre Korrelation zur Symphysendiastase als Surrogatparameter für die Beckenbodenfunktion [236]. Die Indikation zur Kontinenzoperation der zitierten Arbeiten basiert auf der Prämisse, dass der Eingriff jenseits des 3. Lebensjahres eine objektivere Beurteilung des Kontinenzstatus erlaube, zudem die Anatomie besser ausgebildet sei und das Kind beim Umsetzen des Kontinenztrainings besser mitarbeiten könne [236]. Das vierte Lebensjahr ist auch der Zeitpunkt an dem tagsüber 10 % der Kinder regelmäßig und 20-25 % nachts noch einnässen [230]. Keine einzige aufgeführte Studie gibt systematische Informationen zum Zusammenhang zwischen Alter und Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität wider. Das einzige Auswertungskriterium ist die erreichte Kontinenz, wobei keine einheitliche Kontinenzdefinition verwendet wurde, dazu wurden wenige Daten zu Komplikationen aufgeführt.

Arap et al. 1988 verglichen drei suprapubische Blasenhalplastiken nach Tanagho (n=8), Leadbetter (n=20) und Young-Dees (n=8) in den Altersklassen 1-2 Jahre, 3-4 Jahre, 5-10 Jahre und >10 Jahre und erreichten nahezu identische Kontinenzraten von 73 % bei Tanagho, 75 % bei Leadbetter und 83 % bei Young-Dees. Zwei Drittel der Eingriffe wurden im Vorschul- (3-4 Jahre) und Schulalter (5-10 Jahre) durchgeführt. Die Kontinenzergebnisse wurden jedoch nicht in Bezug zur entsprechenden Altersgruppe differenziert [236]. Die Autoren sprechen von einer postoperativen Kontinenzentwicklung über 12-24 Monate und davon, dass alle kontinenten Kinder bis auf eines älter als fünf Jahre

gewesen wären (93 %). Komplikationen traten bei der Technik nach Tanagho in 100 % als Steine oder persistierender oder transients vesikoureteroreneraler Reflux, bei der Technik nach Leadbetter in 56 % als vesikoureteroreneraler Reflux oder Obstruktion, bei der Technik nach Young-Dees in 67 % als vesikoureteroreneraler Reflux auf. Eine Korrelation der Komplikationsrate zum Alter bei Operation wurde nicht hergestellt.

Mollard et al. 1998 operierte inkontinente Epispadien im Alter zwischen vier und fünf Jahren, aber auch voroperierte weiterhin inkontinente Betroffene in der Pubertät mit einer resultierenden Harnkontinenzrate von 84 % und erreichte damit eine bessere Kontinenzrate als bei Betroffenen mit Blasenekstrophie (63 % [238]). Dennoch konstatieren Mollard et al., dass die Kontinenzoperation im 2.-3. Lebensjahr durchgeführt werden kann. Suggestiert wird ein anschließend nötiger Trainingsprozess, der aber hinsichtlich Trainingsinhalte und -dauer undefiniert bleibt.

Braga et al. 2008 verglichen das zweiaktig angelegte Cantwell-Ransley Verfahren (Blasenhalsplastik im Alter von 2,5-7 Jahren) mit der geplant einzeitigen Mitchell-Bagli Prozedur im frühen Alter von 19,3 Monaten (Spanne: 9-42 Monaten). Bei penopubischen Epispadien erreichte die Mitchell-Bagli Prozedur bereits mit 67 % eine signifikant höhere Kontinenzrate als die Cantwell-Ransley Technik (0/13; $p < 0,01$). Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten (Spanne: 10-120 Monate) erreichte die Mitchell-Bagli Technik in 83 % komplette Trockenheit oder Trockenintervalle von $>4h$, wohingegen die Cantwell-Ransley Technik nach ähnlicher Nachbeobachtungszeit (80 Monate (21-144 Monate) 73 % Kontinenz ergab [217]. Die Ergebnisse der einzeitigen CPRE-Technik sprächen für eine frühe einzeitige Rekonstruktion um den ersten Geburtstag (19,3 Monaten (9-42 Monaten). Komplikationen waren nur für die Penisrekonstruktion benannt, dabei wurde bei der Cantwell-Ransley Technik doppelt so viele Komplikationen gefunden wie bei der Mitchell-Bagli Technik. Die Ergebnisse dieser Technik konnten jedoch im Langzeitverlauf und in anderen Serien in der Form nicht mehr bestätigt werden. In über 60 % der Fälle muss mit einer weiterbestehenden Kontinenz einschränkung in der Langzeitnachbeobachtung und ggf. weiteren Eingriffen gerechnet werden [177].

Drei Fallstudien evaluierten bei Jungen die *complete disassembly* oder *partial disassembly* Technik in Hinblick auf Kontinenzergebnisse. Bhat et al. 2021 operierte 15 Jungen im mittleren Alter von 11 Jahren (Spanne: 4 Monate-21 Jahre) und erreichte für fünf teilinkontinente Patienten komplette Kontinenz [237]. Im Alter von 10-20 Monate operierte Jungen erreichten in 29 % Trockenintervalle am Tage über 3 Stunden [221]. Bei Kibar et al. 2009 waren durch die Mitchell-Bagli Operation im Alter von zwei Monaten bis sieben Jahren vier von sechs distalen Epispadien kontinent. Drei Jungen waren mit <5 Jahren zu jung zur Evaluation, zwei Patienten (einer mit penopubischer und einer mit peniler Epispadie) mussten am Blasen Hals zusätzlich unterspritzt werden. Wichtig zu erwähnen bleibt hier, dass im Nachbeobachtungszeitraum von 1-9 Jahren keine weiteren Operationen bzw. Katheterismus verwendet werden mussten [216]. Ebenso berichtet Bhat et al. 2015 über ein suprapubisches

Dopplungsverfahren des Blasenhalses und der posterioren Urethra mit Sphinkteroplastik (*double breasting of bladder neck and posterior urethra*) in einem Kollektiv von penopubischen Epispadien >10 Lebensjahr (n=7, Median 10,7 Jahre (10 Monate bis 16 Jahre) mit einer postoperativen Kontinenzrate von ebenfalls 85 % kompletter und 15 % partieller Kontinenz (Trockenintervall von zwei Stunden) [223].

Bei Mädchen zeigen drei Kohortenstudien ein Operationsalter für den perinealen Zugang bei im Mittel 2,7 Jahre (1,2-8,5 Jahre) bei Leclair et al. 2018, 4,3 Jahren (Spanne: 1-17 Jahren) bei Alyami et al. 2017 und vier Jahre (Spanne: 1,5-11 Jahre) bei Cheikhelard et al. 2009. Die Weichteilmobilisation der RSTM erfolgten im Mittel bei 3,5 Jahren (Spanne: 0,7– 7,8 Jahre) bei Leclair et al. 2018, und die Blasenhaloplastik nach YDL bei Alyami et al. 2017 im Mittel 2,9 Jahren (Spanne: 0,5-4 Jahren), und als klassisch bezeichnete Young-Dees Prozedur bei Cheikhelard et al. 2009 im Alter von sechs Jahren (Spanne: 3-13 Jahren). Die Gruppe der nach Young-Dees operierten war im Median sechs Jahre (Spanne: 3-13 Jahren) und damit nicht signifikant älter als die Gruppe der Vulvoplastik-Patientinnen mit vier Jahren (Spanne: 1,5–11 Jahre; p=0,27) [107, 218, 235]. Bei gleicher Tageskontinenzrate (p=1) nach Young-Dees (87,5 %) und Vulvoplastik (85 %), lag die Blasenkapazität bei der Vulvoplastik mit 175 ml (Spanne: 150-200 ml) höher als bei der Young-Dees Plastik mit 150 ml (Spanne: 110-400 ml) (p=0,05) [235].

In diesem Kontext scheinen die Patientenselektion, deren Blasenkapazität und ihre mentale Stabilität im fortgeschrittenen Schulkindalter wichtige Prädiktoren für den Operationserfolg zu sein. Evidenzbasierte Rückschlüsse auf den idealen Zeitpunkt einer Kontinenzoperation bei inkontinenter Epispadie bei Jungen und Mädchen lassen die vorliegenden Daten nicht zu.

8.5 Rekonstruktion im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter

8.27	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Rekonstruktion adoleszenter und erwachsener Betroffener mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit bis dato offener Blasenplatte sollen nach vorheriger Abklärung des oberen Harntraktes und nach Durchführen einer stichprobenartigen Blasenbiopsie geplant werden.
Evidenzlevel 3	Quellen: [239]
	Konsensstärke: 100 %

8.28	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad A	Wird bei inkontinenten adoleszenten und erwachsenen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex Kontinenz angestrebt, sollen der <ul style="list-style-type: none"> • obere Harntrakt, • die Blase mittels Urodynamik und Zystoskopie und • die psychosoziale Situation abgeklärt werden.
Evidenzlevel 4	Quellen: [240]
	Konsensstärke: 100 %

8.29	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollten bei der Rekonstruktion das Kontinenz-, das Blasenspeicher- und Entleerungsproblem möglichst in einem Eingriff behoben werden.
Evidenzlevel 4	Quellen: [240]
	Konsensstärke: 100 %

8.30	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Erstrekonstruktion von adoleszenten und erwachsenen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte der Verschluss des Beckens zum Vermeiden anderer urologischer und abdomineller Komplikationen angestrebt werden. Die Komplikationen der Osteotomie in diesem Alter sollen gegen den sicheren Abdominalwandverschluss abgewogen werden.
	Konsensstärke: 100 %

8.31	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei erwachsenen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte eine Verbesserung der funktionellen und kosmetischen Situation des Penis als erste Maßnahme vorgenommen werden. Erst danach sollte über die komplexe Phalloplastik gesprochen werden. Zudem soll die psychologische Situation der Betroffenen evaluiert werden.
Evidenzlevel 4	Quellen: [241]
	Konsensstärke: 100 %

8.32	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die Phalloplastik kann nach ausführlicher und kritischer Aufklärung als Option mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex-Betroffenen besprochen werden. Klare Kriterien für eine Indikationsstellung zur Phalloplastik sind nicht definiert.
Evidenzlevel 4	Quellen: [241]
	Konsensstärke: 100 %

8.33	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 4	Erfolgt die Miktion bei Männern mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nicht über die Urethra, kann aufgrund der hohen Komplikationsrate auf eine Urethroplastik im Rahmen der Phalloplastik verzichtet werden. Der Ablauf der Samenflüssigkeit soll gewährleistet sein.
	Quellen: [241]
	Konsensstärke: 100 %

8.34	Evidenzbasierte Statement
Evidenzlevel 4	Anhand der vorhandenen Literatur kann nicht abschließend beurteilt werden, ob und bei welchen Betroffenen die Phalloplastik die sexuelle Zufriedenheit und Lebensqualität positiv beeinflusst.
	Quellen: [241, 242]
	Konsensstärke: 100 %

Rekonstruktionen im Adoleszenten – und Erwachsenenalter weisen die folgenden Besonderheiten auf:

- Wenngleich die Pathogenese und Pathophysiologie im Kindes- wie im Erwachsenenalter gleich sind, können Kenntnisse aus der pädiatrischen Chirurgie auf Erwachsene nicht ohne weiteres übertragen werden.
- Neben der kongenitalen vielleicht unkorrigierten Anomalie muss mit Komplikationen und Folgeerscheinungen früherer Eingriffe oder medizinischer Behandlungen gerechnet werden.
- Zu bedenken sind der Anomalie immanente oder mit ihr assoziierte Komorbiditäten, die sich erst im Langzeitverlauf ergeben bzw. offenbart haben.
- Auch das psychosoziale Umfeld und die individuelle Lebens- und Leidensgeschichte spielen für Therapieentscheidungen und hier insbesondere für das Kontinenzkonzept eine wesentliche Rolle.
- Auf der anderen Seite können manche Eingriffe wie der Penisersatz nur im Erwachsenenalter erfolgen, da sowohl die anatomischen Bedingungen als auch die mentalen Fähigkeiten ausgereift sein müssen.

Aufgrund der Komplexität der Anomalie und der Bedürfnisse im Erwachsenenalter müssen individuelle Konzepte meist unter Einbindung weiterer interdisziplinärer Fachgruppen erstellt werden.

Hintergrundinformationen zu 8.27 bis 8.29

Erfahrungen zu im Erwachsenenalter unkorrigierter Blasenekstrophie kommen nahezu ausschließlich aus Entwicklungs- oder Schwellenländern wie Indien [239]. Aber auch in Industrieländern tauchen sehr selten unkorrigierte Einzelpersonen auf [243]. Da Fallberichte u. a. muzinöse Adenokarzinome [244], Siegelringzell-Adenokarzinome [245] und Plattenepithelkarzinome [243, 246] der offenen Blasenplatte im Erwachsenenalter zeigen, empfiehlt sich vor jedem Verschluss im Adoleszenten- bzw. Erwachsenenalter eine Blasenbiopsie (Vollwandbiopsie) zum Ausschluss einer malignen bzw. prämaligen Veränderung [239]. Einzelne Autor*innen empfehlen grundsätzlich jenseits des Kindesalters die Zystektomie und eine anschließende Harnableitung [247]. Positive Erfahrungen von Primärverschlüssen der Blasenplatte im Erwachsenenalter überblicken bis dato Nachsorgeintervalle von sechs [239] bis acht Jahren [248], was bei weitem nicht ausreicht, um das Karzinompotential im Langzeitverlauf abschließend beurteilen zu können. Steht bei unauffälliger

Histologie und ausreichend großer Blasenplatte ein Primärverschluss zur Debatte, kann die elastische Dehnbarkeit der Blase manuell und rein subjektiv durch das Einstülpen der Blasenplatte mit mindestens vier Fingern abgeschätzt werden [239].

Wird im Erwachsenenalter nach Blasenverschluss ein Kontinenzkonzept analog des Kindesalters erstellt (siehe auch Kapitel [8.4.1 Grundsätzliches Management zum Erlangen von Kontinenz](#)) kann entweder eine Blasenhaloplastik oder ein Blasenhalverschluss besprochen werden. Anatomische Bedingungen wie multiple Blasenhalffisteln oder auch eine kleine Blase werden besser durch einen Blasenhalverschluss korrigiert. Dabei muss die Dissektion streng anatomiegerecht proximal der Prostata erfolgen, um die samenableitenden Wege und Drüsenausführungsgänge nicht zu blockieren. Die Blasenhaloplastik lässt einen kalkulierten Notfallzugang zur Blase offen, potentiell kann aber hierüber unwillkürlich Urinverlust bei Belastung auftreten. In einer vergleichenden Kohortenstudie konnte allerdings bei unterschiedlichen Grunderkrankungen (als neurogen/strukturell bezeichnet) trotz gleicher Ausgangsbedingungen eine signifikant höhere Kontinenzrate durch den Blasenhalverschluss erreicht werden (95,6 % vs. 77,5 % [249]). Nach Blasenhalverschluss wurde in 22 % eine erektile Dysfunktion nachgewiesen [250]. In einer retrospektiven Analyse gaben nur 43 % der Männer nach Blasenhalverschluss normale Erektionen und Ejakulationen an [251].

Da der Rekonstruktionseingriff Kontinenz zum Ziel hat, werden bei nicht ausreichender Blasenkapazität und zum Schutz des oberen Harntraktes zeitgleich oder in Folge zur Blasenhalrekonstruktion bzw. -verschluss eine Blasenaugmentation und die Anlage eines katheterisierbaren Stomas empfohlen [239]. Baird et al. 2005 versorgten 67 % der inkontinenten Jugendlichen im mittleren Alter von 12,9 Jahren (10-19 Jahren) mit Blasenektrophie (n=19) und Epispadie (n=2) mit kontinenter katheterisierbarer Rekonstruktion (Undiversion). Bei allen Patient*innen der Serie wurde in einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten (Spanne: 6-259) komplette Harn- und Stuhlkontinenz erreicht [240]. Die inkontinente Harnableitung ist heute nur noch für junge, für den Katheterismus nicht motivierbare, oder mental eingeschränkte Patienten ohne sicheren Zugang zu medizinischen Ressourcen und in schwierigen psychosozialen Situationen und bei bereits hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR <60 ml/min) eine Alternative [239].

Bei dem im Erwachsenenalter rigiden Becken und der weiten Symphysendiastase >10 cm entsteht durch die Zystektomie oder den Verschluss der Blasenplatte ein großer Abdominaldefekt, der bei weiter Rektusdiastase tragfähig geschlossen werden muss [252, 253]. Fallberichte zeigen, dass ein Primärverschluss analog dem Neugeborenenalter ohne Osteotomie auch in der Pubertät erreicht werden kann [248, 254]. Denkbar ist ein Abdominalverschluss durch Annäherung der Symphysenäste nach Osteotomie [255] oder ohne Osteotomie [239, 248] oder durch Verschiebe-, Rotations- oder Transpositionsplastiken orthotoper oder heterotoper

abdomineller oder lokal entfernter Muskel- oder Faszienanteile [253, 256-259] sowie durch synthetisches Fremdmaterial wie *Human Acellular Dermal Matrix* [260]. Beschrieben wurde auch ein Bauchdeckenverschluss mittels demukosierter Blasenplatte [258] und gestielte Vollhautlappen z. B. vom Oberschenkel [253]. Bei der Verwendung der Blasenplatte ist ein potentielles Malignitätsrisiko nicht zu überblicken.

Hintergrundinformationen zu 8.30

Shoukry et al. stellten eine Serie von Erwachsenen (n=5) im mittleren Alter von 23 Jahren (Spanne: 17-30 Jahre) dar, die ohne Osteotomie versorgt wurden. Bei drei Betroffenen wurde die Blase erhalten; es erfolgte bei allen ein Blasenverschluss und die Anlage eines katheterisierbaren Stomas, bei zweien auch eine Augmentation. Weitere zwei Betroffene bekamen eine Zystektomie und eine anschließende Ureterektosigmoidostomie. Alle erhielten zudem eine Epispadiekorrektur. Das Abdomen wurde ohne Osteotomie aber mittels sogenannter fasziokutaner M-Plastik verschlossen [248]. Zur Epispadiekorrektur im Erwachsenenalter wird auf Kapitel [8.3.3 Outcome](#) verwiesen. Die Bedeutung der Osteotomie zum Abdominalwandverschluss wird bei den funktionellen Techniken beschrieben (siehe Kapitel [8.2.1 Osteotomie](#)). Im Erwachsenenalter nimmt die Bedeutung der Osteotomie für den sicheren Abdominalwandverschluss zur Vermeidung von Bauchwandhernien zu, jedoch auch die potentiellen Komplikationen. Eine kleine Serie von sechs Frauen mit BEEK bekam im mittleren Alter von 22,3 Jahren (Spanne: 18-26 Jahren) bei einer mittleren präoperativen Symphysendiastase von 12,8 cm (Spanne: 8-18 cm) eine kombiniert anteriore Os-coxae- und vertikale Os-iliaca- Osteotomie [261]. Das Becken konnte im Mittel auf 2,8 cm (Spanne: 3-4 cm) geschlossen werden; Komplikationen traten mit 33 % deutlich häufiger als im Kindesalter auf [261], wo dies je nach Methode und Rekonstruktionszeitpunkt zwischen 1,7 % und 16,2 % der Fall ist [193, 262]. Die Erfahrung dieser ausgewiesenen Zentren mit hohem Fallvolumen auch bei Osteotomien ist sicher nicht mit sporadisch durchgeführten derartigen Eingriffen andernorts vergleichbar [262].

Hintergrundinformationen zu 8.31 bis 8.34

Penisersatzrekonstruktionen erfolgen im Adoleszenten- bzw. Erwachsenenalter, da bei Jungen der Penis dann ausgewachsen ist und die Reflexion des Patienten über die psychosexuelle Gesamtlage erfolgen kann. In einer systematischen Übersichtsarbeit wurde das Outcome nach Penisersatz beim BEEK in sieben Studien, davon ein Fallbericht, fünf Fallserien (Patientenanzahl n=4-14) und einer Querschnittsstudie (n=4) bei insgesamt 47 Patienten analysiert [241]. In sechs Studien lag das mediane Patientenalter bei 19 Jahren (Spanne 17-35 Jahren); in einer weiteren Studie von Djordjevic et al. war das Alter beim Eingriff im Mittel bei 13 Jahren (Spanne 11-15 Jahre). Drei Studien gaben eine mediane präoperative Penisgröße mit 4-6,5 cm an, welches evtl. als Argument zur Indikationsstellung für den Penisersatz angesehen werden könnte. Weitere klare Indikationskriterien oder Darstellungen zur Patientenselektion finden sich in der vorliegenden Literatur nicht. 64 % der Betroffenen mit BEEK, die eine Phalloplastik bekamen, miktionierten nicht über die Urethra, 61,7 % katheterten sich durch ein Mitrofanoff-Stoma, 2,1 % hatte eine Ureterosigmoideostomie, bei

den anderen Patienten blieb die Blasenentleerung im Unklaren (n=7). In der Nachbeobachtungszeit von 14-113 Monaten wurden die Phalloplastik, Urethralplastik und die jeweiligen Komplikationen, sowie das ästhetische, psychologische und sexuelle Outcome aufgeschlüsselt. Penoide können aus gestielten und freien Lappen geformt werden, bei 89 % der Patienten wurde ein freier Lappen aus Unterarmgewebe (*radial free forearm flap*), in 8,5 % ein Latissimus dorsi Lappen gebildet. Daneben kommen selten auch gestielte Lappen aus dem Oberschenkel oder freie Lappen aus dem Latissimus dorsi zum Einsatz. Wichtig ist der Erhalt des sensiblen und erregbaren Peniseigengewebes und die Transposition des Penis nach kaudal [263]. Oft kann die eigene Urethra für den Samentransport oder selten Katheterismus genutzt werden. Hinweise können hier auch aus der S3-Leitlinie Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie und Trans-Gesundheit: Diagnostik, Beratung, Behandlung, S. 73 entnommen werden [264].

Bei der Phalloplastik beim BEEK traten insgesamt 15 % Komplikationen auf, hauptsächlich Entzündungen und thrombotische Ereignisse mit resultierender Phallusteilnekrose. Als Urethroplastik wurde 20 mal eine *tube-within-the-tube* Rekonstruktion, je einmal ein tubularisierter Harnröhrenersatz aus Haut (*tubularized skin graft*) bzw. eine Mundschleimhautrekonstruktion verwendet (47 %). Ein Patient erhielt primär geplant keine Harnröhrenplastik [241, 265]. Die Komplikationen der Urethroplastik waren bei 12 von 22 (54 %) der Patienten dokumentiert, davon jeweils 50 % Fisteln und 50 % Stenosen (je n=6). Unterschiedliche sowohl semirigide als auch aufpumpbare Penisprothesen, wurden bei 68 % der Patienten eingebracht. Prothesen mussten bei Sepsis entfernt oder gewechselt werden, einmal trat eine aneurysmatische Schwellung auf, damit lag die Gesamtkomplikationsrate bei 25 %. Nur zwei der sieben Studien erhob das Outcome mittels Fragebögen zur Lebensqualität bzw. spezifischen auf die Sexualität bezogenen Lebensqualitätscores. Mit dem ästhetischen Penisaussehen waren nur drei Patienten nicht zufrieden, einer davon hatte aufgrund einer Thrombose einen partiellen Neophallusverlust. Das psychologische Outcome war bei 21 von 47 Patienten unstrukturiert erhoben worden; meist äußerten sich die Betroffenen zum Penisersatz positiv. Bei je fünf Patienten erfolgte eine strukturierte Erhebung [263, 266]. Drei von fünf Befragten würde die Operation anderen Betroffenen empfehlen, meist wurde gute Zufriedenheit attestiert (9/10 Befragten) und das Statement bejaht, man würde die Operation erneut durchführen lassen (fünf von fünf Befragten; [266]) [241]. Mehr Selbstbewusstsein gaben fünf von fünf Befragten an [263]. Validierte Instrumente wurden hier und in Hinblick auf das sexuelle Outcome nicht eingesetzt. Hinsichtlich des sexuellen Outcomes lässt sich insgesamt eine Verbesserung der Zufriedenheit nach Phalloplastik mit Penisprothese vermuten. Sensibilität wurde nur in zwei Studien thematisiert. Dabei wurde in einer nur die Hautsensibilität des Neophallus [267], in der zweiten Studie auch die sexuelle Erregbarkeit erfragt; zehn von zehn Befragten reagierten positiv [268]. Weniger Sorge oder Abwehrverhalten in Hinblick auf Geschlechtsverkehr gaben fünf von fünf Befragten an. Jedoch ließ ein Patient dieser letzten Serie den Neophallus wieder entfernen, weil sein eigener Penis durch operative Narbenentfernungen eine Zunahme der Penislänge erfuhr, was ihm penetrierenden

Geschlechtsverkehr erlaubte und so den Neophallus überflüssig machte [263]. Penetrierenden Geschlechtsverkehr gaben zehn von 18 Befragten an [267, 269]. Masturbation, Orgasmus und Ejakulation berichteten fünf von fünf Befragten [266]. Da keine strukturierten und validierten Instrumente verwandt wurden, ist eine abschließende Beurteilung, ob die Phalloplastik die sexuelle Zufriedenheit und Lebensqualität positiv beeinflusst und bei welchen Betroffenen sie indiziert wäre, weiterhin unklar. Die in der Übersichtsarbeit zusammengetragenen Daten erlauben jedoch eine umfassendere Aufklärung der männlichen Betroffenen mit BEEK. In Reflexion des Patienten, der den Neophallus wieder entfernen ließ, ist eine Verbesserung der anatomischen Situation als erste Maßnahme indiziert, bevor die komplexe Phalloplastik angeboten wird. Ähnliche Erfahrungen wurden auch bei Fainberg et al. geschildert, wo eine erhebliche Zunahme der Penislänge (50 % bis 150 % der präoperativen Penislänge) durch herkömmliche operative Maßnahmen erreicht werden konnte [270]. Darüber hinaus sollte die psychosoziale Situation des Betroffenen durch Fachleute exploriert und eine ausführliche Psychoedukation in Hinblick auf die Genitalaspekte der Anomalie durchgeführt worden sein [241]. Timsit et al. 2009 verwandte zur Indikationsstellung anamnestisch den gescheiterten Versuch, Geschlechtsverkehr durchzuführen. Die Autor*innen befinden einen unter manuellem Zug nicht größer als sechs Zentimeter messenden Penis als ausreichendes Kriterium für die Indikation zum Penisersatz [267]. Dagegen steht die vielfache klinische Beobachtung, dass auch Patienten mit einem Mikropenis in einem einfühlbaren Kontext ein erfüllendes Sexualleben haben können [242]. Eine Phalloplastik kann eventuell das psychosexuelle Outcome verbessern, jedoch müssen die Erwartungen der Patienten realistisch sein. Dies kann nur durch die intensive Beratung in einem multidisziplinären im Thema erfahreneren Expertenteam und in Kombination mit psychologischer Hilfe erreicht werden.

8.6 Besonderheiten der Rekonstruktion der Ekstrophievarianten

8.35	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Varianten des Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen deskriptiv anhand ihrer klinischen Merkmalen beschrieben werden.
Evidenzlevel 4	Quellen: [36]
	Konsensstärke: 100 %

8.36	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 4	Varianten des Blasenektrophie-Epispadie Komplex werden mit individuellen operativen Konzepten versorgt und haben eine tendenziell bessere Prognose im Hinblick auf die Kontinenz als der Gesamtkomplex.
	Quellen: [36]
	Konsensstärke: 100 %

8.37	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die klinische Abklärung der Varianten des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes sollte der Abklärung der klassischen Blasenektrophie entsprechen.
Evidenzlevel 4	Quellen: [36, 271]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 8.35 bis 8.37

Ekstrophievarianten treten deutlich seltener als die klassische Blasenektrophie auf. In der Literatur wird eine Häufigkeit von 1:400.000 bis 1:500.000 Lebendgeburten geschätzt [117]. Im deutschlandweiten CURE-Net Netzwerk wurden Ekstrophievarianten in der prospektiven Kohorte (n=73) mit 21 % häufiger beschrieben als in einer retrospektiven Kohorte mit 4 % (n=162) [21]. Varianten kommen bei beiden Geschlechtern vor, Jungen scheinen aber wie im Gesamtkomplex mit 60 % häufiger betroffen zu sein [272]. In der prospektiven Kohorte des deutschlandweiten Netzwerks waren 20 % und in der retrospektiven Kohorte 57 % der Varianten weiblich [21].

Aus wenigen Fallserien von 3-44 Fällen [36, 271-278] und vielen Einzelfallberichten lässt sich eine hohe Varianz und ein breites Spektrum der Varianten ableiten. Kombinationen von Charakteristika mehrerer Varianten sind möglich. Mit 43 % sind die mit Haut gedeckten Ekstrophien (*covered exstrophy*) am häufigsten. 60 % der Betroffenen sind männlich; die mittlere Symphysendiastase von 5 cm (IQR 4-6,8 cm) ist der der Blasenektrophie vergleichbar. 89 % benötigen eine befundadaptierte „Primärrekonstruktion“, sequestrierte Ileum- oder Kolonanteile müssen entfernt werden und in 65 % war je nach Ausprägung der Symphysendiastase eine Osteotomie nötig [36]. In

42 % waren gastrointestinale Anomalien u. a. Ösophagusatresie und anorektale Malformationen vorhanden, letztere mit 16 % häufiger als bei der klassischen Blasenekstrophie mit 1,8 % [279]. Renale Anomalien traten hier in 40 % auf, deutlich häufiger als bei der klassischen Ekstrophie mit 2,8 % [101]. Der vesikoureteraler Reflux schien relativ häufig vorhanden; mit fünf von 14 beidseits (36 %) und einem von 14 unilateral (7,2 %) häufiger als bei der klassischen Blasenekstrophie dokumentiert [278]. Der obere Harntrakt war bei 20 von 28 Patient*innen normal (71 %). Drei weibliche Patientinnen wiesen postoperativ neu einen pathologischen Harntrakt auf. Informationen zu den potentiell dies verursachenden Gründen wie eine veränderte Blasenfunktion oder das Auftreten von Harnwegsinfektionen finden sich in der Publikation leider nicht. Jedoch weist die Schlussfolgerung der Autoren, der obere Harntrakt sei zu schützen, in diese Richtung [278].

18 % (3/19) sind spontan ohne weitere Eingriffe kontinent [36]. Bei diesen gedeckten Varianten wie auch bei der Epispadie mit Blasenprolaps wird zu einem frühen Verschluss in standardisierter Technik geraten, um eine adäquate Vorbereitung für ggf. spätere Eingriffe zu gewährleisten [272].

Bei der oberen vesikalen Fissur ist der Blasen Hals meist intakt, daher wird nur der offene Blasenanteil verschlossen. Fünf der sechs Betroffenen waren männlich. Im Verlauf miktionierten nach einer Nachbeobachtungszeit von 16,6 Jahren (Spanne: 3,6-36,3 Jahren) 83 % spontan; 33 % erhielten eine Blasen Halsplastik [36]. Eine genaue morphologische und funktionelle Abklärung der Blasen Halsregion, gerade bei normalem Penis, wird ausdrücklich empfohlen [271].

Bei der gedoppelten Ekstrophie tritt die Dopplung entweder anterior-posterior oder nebeneinander auf. Die akzessorische vordere gedoppelte oft rudimentäre Blase wird entfernt; inseriert ein Ureter in die akzessorische Blase muss er neuimplantiert werden. Spontankontinenz ist selten möglich. Bei der nebeneinander liegenden Doppelung ist auch das äußere Genitale gedoppelt [36].

Die Pseudoekstrophie ist eine muskuloskelettale Anomalie ohne Beteiligung des Harntraktes. Phänotypisch fällt ein kaudal dystoper Nabel auf [275]. Bei Pseudoekstrophien sind renale Anomalien wie Einzelnieren [280] und Lage- bzw. Fusionsanomalien der Nieren [271, 281] beschrieben.

Hinsichtlich der aufgeführten unteren vesikalen Fissur oder Epispadie mit ausgeprägtem Blasenprolaps unterscheiden manche Autor*innen diese, andere nicht und zählen sie zu den Blasenekstrophien dazu. Die mittlere Symphysenweite lag bei 4 cm [36]. Das operative Prozedere unterscheidet sich nicht grundlegend von dem der Blasenekstrophie. Lediglich der Zeitpunkt der Primärrekonstruktion lag mit 287 gegen 23 Tage deutlich später als bei den anderen Varianten ($p=0,014$) [36].

Die Rekonstruktion der Ekstrophievarianten erfolgt individuell befundabhängig und häufig sind die Ergebnisse – unabhängig vom Geschlecht – gleich gut oder

besser als bei der klassischen Blasenektrophie [278]. Dennoch sollte eine detaillierte Abklärung der Blase und des Blasenhalses erfolgen, um herauszufinden, welche Betroffenen eine Blasenhalssprozedur oder evtl. eine Blasenaugmentation benötigen um trocken zu werden [36]. Assoziierte Komorbiditäten stehen bei der zeitlichen und strategischen Planung im Vordergrund und führen häufiger zu einer zeitlich späteren Rekonstruktion als bei der isolierten Blasenektrophie.

9. Komplikationen und deren Management

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eltern von Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollten darüber aufgeklärt werden, dass Komplikationen bei Erst- und Folgeoperationen häufig (30-60 %) auftreten und in Zentren mit geringerer Erfahrung häufiger sind als in Zentren mit Erfahrung.
Evidenzlevel 3	Quelle: [112, 193]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 9.1

Komplikationen können grundsätzlich Anomalie-immanent, behandlungsassoziiert, aber auch durch Unterlassen von präventiven oder therapeutischen Maßnahmen auftreten.

Behandlungsassoziierte Komplikationen treten auch in erfahrenen Zentren auf. Bei seltenen Erkrankungen sind Komplikationen noch häufiger, wenn in der Behandlung des Krankheitsbildes wenig Erfahrung besteht. Ein Maß für „ausreichende“ Erfahrung ist nicht definiert, Fallzahlen werden allgemein als Surrogat-Parameter benutzt [282, 283]. Nelson et al. analysierten 2005 Behandlungszahlen pro Zentrum pro Jahr in Amerika und legten aufgrund der beobachteten Jahreszahlschwankungen die mittlere Fallzahl pro Jahr im besten Jahr für die Analysen zugrunde. Von insgesamt über 400 analysierten Blasenektrophieerstverschlüssen machten „*high volume*“ Krankenhäuser fünf Prozent aus und führten mehr als fünf Prozeduren im besten Jahr und insgesamt 29 % aller Blasenektrophieverschlüsse durch. „*Mid volume*“ Krankenhäuser repräsentierten 15 % und führten drei bis vier Prozeduren jährlich durch und „*low volume*“ Krankenhäuser realisierten zwei oder weniger Erstverschlüsse, anteilig waren dies jedoch 85 % der insgesamt analysierten Zentren in Amerika. Die maximal versorgte Anzahl der Blasenektrophieerstverschlüsse pro Zentrum und Jahr waren 16, im Median wurde ein Blasenektrophieverschluss pro Jahr durchgeführt. Obwohl die Länge des stationären Aufenthaltes bei „*high volume*“ Krankenhäuser länger war, wurden dort am wenigsten finanzielle Ressourcen pro Patient verbraucht [284]. In den „*low volume*“ Zentren waren die Kosten am höchsten. Insgesamt sind 1,5 % der Patienten verstorben. Die multivariate Analyse zeigte Frühgeburtlichkeit und Hospitalisation im Neugeborenenalter als signifikante Risikofaktoren für den Tod eines Betroffenen [284]. Zwei bis fünf Folge- bzw. weitere Eingriffe wurden bei 48 % und mehr als fünf in 38,2 % dokumentiert. Ob diese wegen Komplikationen durchgeführt werden mussten, ist nicht ersichtlich [112].

Heute hat ein transparentes Komplikationsmanagement einen hohen Stellenwert. Ein interdisziplinäres Team und Morbiditäts- und Mortalitätsbesprechungen sind dafür Grundvoraussetzung. Nur wenige und hauptsächlich neuere Arbeiten, die sich mit Komplikationen beschäftigen, verwenden die Clavien-Dindo Klassifikation [262, 285]. Insofern gestaltet sich der Vergleich der analysierten Studien schwierig. Zahlen etablierter Zentren werden mit Zahlen von externen Krankenhäusern, die mit operativen Expert*innen zusammenarbeiten, gegenübergestellt. Obwohl in etablierten Zentren teilweise mehr Clavien-Dindo Komplikationen I-II auftreten (36,2 %) als in externen Häusern (12,7 %), sind in Zentren 96,3 % der Verschlüsse erfolgreich, wohingegen in externen Häusern nur 62,1 % erfolgreich waren [193]. Dafür treten z. B. als „andere“ Komplikationen bezeichnete Zustände in peripheren Häusern häufiger auf (14,2 % vs. 2,6 % in Zentren) (Khandge, Wu 2021). Mögliche Erklärungen könnten die höheren Fallzahlen und die routiniertere Versorgung komplexer „Fälle“ in ausgewiesenen Zentren sein.

Operative Gesamtkomplikationen

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Komplikationen der frühen und der verzögerten Korrektur aus der NSQIP-P Datenbank analysiert. Bei einer im Vergleich zu Einzelzentren erhöhten Gesamtkomplikationsrate von 30 % beim Erstverschluss und 24 % bei urologischen Folgeeingriffen und einer Infektionskomplikationsrate von 10 % wurden keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf den frühen oder verzögerten Verschluss gefunden [112]. Ähnliche Komplikationsraten fand eine deutsche monozentrische Studie mit 30,3 %, 16 von 20 Patient*innen mit Komplikationen benötigten eine Re-Intervention [122]. In einer Kohorte aus Baltimore trat beim verzögerten Verschluss eine Komplikationsrate von 58 % und beim neonatalen Verschluss eine Komplikationsrate 48,4 % ($p=0,298$) auf. Meistens waren dies Clavien-Dindo Grad I oder II-Komplikationen [285].

Psychosoziale Auswirkungen von chirurgischen Komplikationen

Daten über psychosoziale Auswirkungen der Komplikationen bzw. der Rate an Re-Operationen liegen für den BEEK nicht vor. Psychosoziale Einschränkungen werden jedoch allgemein mit der steigenden Anzahl der Operationen in Zusammenhang gebracht. Die Anzahl der repetitiven Operationen kann aber auch ein Ausdruck der Komplexität der Erkrankung darstellen und damit möglicherweise auf weitere Komorbiditäten hinweisen [134]. Da der/die behandelnde Ärzt*in den klinischen Verlauf überwacht, kommt ihm/ihr in der Organisation und Moderation der Erkrankung eine wesentliche Rolle zu. So ist seine/ihre Aufgabe auch das mögliche Einschalten einer klinisch psychologischen Begleitung von Eltern und Kind. Ein Zusammenhang mehrerer operativer Eingriffe im frühen Säuglingsalter mit der Autismus Spektrum Störung wird zudem vermutet [286]. Weitere Informationen zu den psychosozialen Aspekten von Betroffenen mit BEEK sind im [Kapitel 10.3 Psychologische und emotionale Aspekte](#) dargestellt.

9.1 Dehiszens

9.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ein Blasenprolaps oder eine erneute Blasendehiszenz nach Primärverschluss ist eine schwere, die Prognose der Blase bestimmende Komplikation. Die Eltern sollen nach Auftreten dieser Komplikation über die schlechtere Blasenentwicklungsprognose aufgeklärt werden.
	Konsensstärke: 100 %
9.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Komplikationen des Erstverschlusses der Blase soll der Defektzustand bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex genau beschrieben und dem Ausmaß angepasst behandelt.
	Konsensstärke: 100 %
9.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach einer kompletten Dehiszenz der Blase sollte eine erneute Rekonstruktion nach frühestens drei Monaten durchgeführt und die Indikation zur Osteotomie geprüft werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 9.2 bis 9.4

In vielen monozentrischen Studien gilt ein spannungsfreier Verschluss der Abdominalwand in Verbindung mit einer Osteotomie als wichtigster Faktor für einen erfolgreichen Ekstrophieverschluss. Zunehmend gewinnen jedoch auch andere die Weichteilstrukturen im kleinen Becken umorganisierende Operationen nach Kelly (RSTM) an Bedeutung und stellen die Notwendigkeit der Beckenosteotomie zunehmend in Frage (siehe [Kapitel 8.2.1 Osteotomie](#)). Die Literatur bleibt über den genauen Anteil an Bauchdecken und Blasendehiszenzen im Unklaren, da eine graduelle Klassifikation des „failure“ meist nicht vorgenommen wird. In der Arbeit von Hofmann et al. wurde erstmalig detailliert zwischen Wund-, Faszien- und Blasendehiszenz unterschieden [122]. Während hier in einer Kohorte von 66 BEEK-Betroffenen Blasendehiszenzen komplett fehlten, wurde in 3 % eine Faszien- und in 4,5 % eine Wunddehiszenz berichtet [122]. Bei geschlossener Faszie werden die infizierten Symphysenfäden entfernt und je nach Defektgröße und Ausbreitung der oberflächlichen Infektion eine Vakuumversiegelungstherapie der Bauchdecke durchgeführt. Ist auch die Faszie dehiszent, kann je nach Ausmaß der stattgehabten Weichteilinfektion spätestens nach drei Monaten die Faszie und das Becken erneut verschlossen werden. Manche Autor*innen sprechen

ausschließlich pauschal vom „*failed*“ oder „*unsucessfull closure*“, manche zählen eine urethrokutane Fistel zum „*failed closure*“, andere nicht [128, 165, 287]. Nach der CPRE traten Blasenhalstfisteln in 41 % auf, dabei in 62,5 % bei verzögerter und 29 % bei sofortigem Blasenverschluss ($p=0,135$ [165]). Zwei dieser Fisteln (22,2 %) verschlossen sich spontan, 78 % wurden operativ nach im Mittel 7,5 Monaten operativ versorgt, wobei zur Deckung auch Fremdmaterial (*single-layer small intestinal submucosa* verwandt wurde [165]). Obwohl bei der RSTM innerhalb von zwölf Monaten kein „*failure*“ auftrat, gab es in 18,5 % urethrale Fisteln, die sich in 80 % innerhalb von drei Monaten spontan verschlossen haben [128]. Massanyi et al. untersuchten alle Patient*innen mit vesikokutaner Fistel in Narkose und legten folgende Kriterien für „*failure*“ fest: eine Symphysendiastase weiter als vor dem Erstverschluss, eine subkutan liegende Blase (vgl. Fasziendehiszenz) und eine „weiche“ Faszie wurden als „*failed closure*“ eingestuft. 72 % hatten somit einen „*failed closure*“, 28 % eine einfache Fistel. Zehn von 13 „*failed closures*“ erhielten einen erneuten Verschluss, zwei eine Augmentation und ein katheterisierbares Stoma, einer wartet auf die weitere Rekonstruktion [287]. Fisteln können jedoch auch aus dem Zystofixkanal entstehen. El-Sherbiny et al. berichteten über eine vorübergehende Leckage über den ehemaligen Zystofixkanal nach CPRE in 53 %, welcher sich jedoch bei all diesen Betroffenen spontan verschlossen habe [288]. Grundbedingung dafür ist ein freier infravesikaler Abfluss.

Meist kann auch nach einer kompletten Dehiszenz die Blase erneut verschlossen werden. Allerdings fehlen jegliche Kriterien zur Beurteilung der Blasenqualität bzw. des zeitlichen Ablaufes. Gearhart und Jeffs 1991 empfehlen bei kompletter Dehiszenz den Re-Verschluss mit Osteotomie nach vier bis sechs Monaten als eine Möglichkeit neben einer Harnableitung und Entfernung der Blasenplatte [289]. Obwohl 25 % bereits zwei erfolglose Verschlüsse im Vorfeld erlitten hatten, traten lediglich 25 % Komplikationen auf, davon 12,5 % Nervenläsionen nach Osteotomie, in jeweils 4 % kam es zu einer Harnröhrenfistel, bzw. -striktur und einmal zu einer Epididymitis [289]. Eine große Institutskohorte von 170 Re-Verschlüssen zeigt klar, dass diese mit Osteotomie sicher durchgeführt werden kann und eine 77,1 % Chance auf Kontinenz besteht [290]. Allerdings wird dies nur bei etwa einem Viertel durch eine Blasenhalstplastik allein erreicht (24 %), was auch andere Autor*innen wie Novak et al. bestätigen [291]. Die Mehrzahl der Patient*innen benötigt entweder eine Blasenhalstplastik, eine Augmentation und ein kontinentes Stoma (15,5 %) oder eine Augmentation, ein kontinentes Stoma und einen Blasenhalstverschluss um Kontinenz zu erlangen (60,4 %) [290]. Bei sehr kleinen fibrotischen erneut dehiszenten Blasen kann das temporäre Aufbringen eines Ileumpatches den Verschluss und damit eine weitere Blasenentwicklung ermöglichen [182].

Auch wenn eine dehiszente Blase strukturell erfolgreich verschlossen werden kann, sind durch Fibrosierung und die meist notwendige umfangreiche Mobilisation Innervations- und Durchblutungsstörungen des Gewebes zu erwarten, die in vielen Fällen zu einer gestörten Blasenentwicklung führen und damit erhebliche Auswirkungen auf die spätere Kontinenz und die Anzahl und Art von notwendigen Folgeoperationen haben [290-292].

9.2 Blase

Neben den bereits kongenitalen Innervationsvarianten von Detrusor und Blasenschleimhaut beim BEEK, besteht das Risiko einer sekundären Denervierung, Fibrosierung oder sekundären Neurogenisierung durch Weichteilschädigungen im Rahmen der Blasenmobilisation, des Blasenverschlusses und/oder der Blasenhaloplastik (siehe [8.6 Besonderheiten der Rekonstruktion im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter](#)). Hinsichtlich der Blasenentwicklung existieren auch nach vorherigen Blaseeingriffen keine histologischen Prognosemarker. Untersuchungen von Rösch et al. zeigten, dass sowohl ein fehlgeschlagener Primärverschluss als auch extensive Blasenhaloplastiken (Young-Dees) eine Abnahme der Innervationsdichte im Detrusor zur Folge hatten [10]. Mesrobian et al. untersuchten Jungen und Mädchen zwischen zwei und acht Jahren nach CPRE und fanden bei allen eine Detrusorhypo-/akontraktilität, die sie auf die Operationstechnik zurückführten [293]. Die deutschlandweiten CURE-Net Daten zeigten in der Querschnittskohorte bei einzeitigen Blasenverschlüssen mit Blasenhaloplastik in 13 % urodynamisch eine pathologische Blasenfunktion, beim abgestuften Verfahren nur in 2 % [104]. Leider fehlten in beiden Kollektiven Messwerte in einem erheblichen Ausmaß (mehrzeitig: 62 %, einzeitig: 36 %). Notwendige Folgeeingriff wie Augmentationen, Stomata und Blasenhaloplastiken, die zum Erlangen von Kontinenz durchgeführt wurden, waren in beiden Kollektiven gleich häufig notwendig. Harnableitungen wie der Sigma-Rektum-Pouch, ein Ileum- oder Kolon-Konduit waren im abgestuften Konzept häufiger notwendig [104].

9.3 Urethra

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Obstruktive urethrale Komplikationen sollen zystoskopisch abgeklärt und konsequent therapiert werden, da sie ein erhebliches Risiko für die Blasen- und Nierenfunktion darstellen.
Evidenzlevel 3	Quelle: [104, 128, 294]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 9.5

Komplikationen an der originären Urethra bei Blasenektrophie treten als Fisteln und Stenosen auf. Protektiv wirken sicherlich die modernen Rekonstruktionstechniken im Sinne der modifizierten Cantwell-Ransley Technik, bei dem die Schwellkörper über der Urethra adaptiert werden. Als *loci minori resistentiae* sind der Übergang am Blasenhal bzw. distal zur Glans zu nennen. Hofmann et al. beobachteten Fisteln in 1,5 % [122]. Urethrale Fisteln können

sich im Zeitraum von drei Monaten, so der Abfluss unbeeinträchtigt ist, spontan verschließen (80% [128]). Ansonsten werden sie lokal mit Hilfe von Verschiebeplastiken ortsständiger Gewebe verschlossen.

Stenosen der rekonstruierten Urethra bzw. des Blasenhalses sind - wenngleich selten - für die Blase und den oberen Harntrakt fatal [295]. In dieser Arbeit von Baker et al. wurde in einem historischen Krankengut in 66 % der paraekstrophe Streifen zur Urethra-Rekonstruktion verwendet. Symptome, die auf eine Obstruktion hindeuten, sind Harnwegsinfektionen (44 %), Epididymitiden/Prostatitiden (31 %), Harntransportstörungen (29 %), Blasensteine (21 %), Überlaufblase, zystoskopisch durchschneidene Symphysenfäden (17 %) und ein Rektumprolaps (5 %) [295]. Die in diesem Zusammenhang genannte erschwerte transurethrale Katheterisierung (17 %) kann ebenso funktionell als auch anatomisch begründet sein. Die genannte Urolithiasis war signifikant nach Blasenaugmentationen aber auch bei Widerstandserhöhung durch Blasenhaloplastiken vorhanden [294]. Zudem sind nach dem Erstverschluss und dem Entfernen des Katheters in 9,1 % Harnverhalte beschrieben, die zystoskopisch weiter abgeklärt werden müssen [122]. In der prospektiven CURE-Net Kohorte offenbarten bei unzureichender postoperativer Miktion in 9 % durchgeführte Zystoskopien in 3 % Stenosen, wohingegen bei der Querschnittskohorte in 13 % durchgeführte Zystoskopie in 7 % eine Stenose zeigten [104]. Meist treten diese Komplikationen innerhalb von 60 Tagen nach Erstverschluss auf und werden nach zystoskopischer Diagnostik je nach Befund mit temporärer suprapubischer Ableitung, Dilatationen, Urethrotomie, Durchtrennen der durchschneidenden Fäden, intermittierendem Selbstkatheterismus oder offener Rezidiv-Urethralplastik versorgt [295]. Blasen, die nur kurzfristig abgeleitet werden mussten, entwickelten sich vergleichsweise normal. War eine Vesikostomie erforderlich, ergab sich daraus auch eine insgesamt schlechte Kontinenzprognose [295]. Neben repetitiven Ballondilatationen wurden je nach Lokalisation der Urethralstenose Meatusplastiken beschrieben [128]. Das Auf- bzw. Einbringen von Mundschleimhaut ist sicherlich denkbar, jedoch nicht beschrieben. In einer britischen Kohorte traten sieben Harnröhrenstrikturen auf (9,5 %), die in einem Fall zu einer Blasenruptur führte [196]. Schaeffer et al. berichteten über 2 % posteriore Blasenauflastobstruktionen, die einen intermittierenden Katheterismus erforderten [296].

Bei der „complete penile disassembly“-Technik sind in 70 % hypospade Urethralmündungen die Folge. Soll der Meatus in die Glans verlagert werden, werden dazu analog der Thiersch-Duplay-Plastik ortsständige skrotale Gewebe tubularisiert oder gestielte Präputiallappen durch die Glans getunnelt [297, 298]. Urethralplastiken der Thiersch-Duplay-Technik hatten 75 % Komplikationen, wohingegen gestielte und getunnelte Präputiallappen in erfahrenen Händen keine Komplikationen zeigten [298]. Modifikationen „complete penile disassembly“-Technik vermeiden hypospade Mündungen weitgehend, ohne zu einer weiteren Penisverkürzung oder Harnstrahlabweichung zu führen [297, 299].

9.4 Oberer Harntrakt/Zystitis/Pyelonephritis

9.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Beeinträchtigungen wie Harntransportstörungen und sonographischer Nierengrößendifferenz soll eine leitliniengerechte Abklärung erfolgen. Ein*e Kinderneurolog*in bzw. Nephrolog*in soll konsultiert werden.
	Konsensstärke: 100%

Hintergrundinformationen zu 9.6

In der Querschnittskohorte der CURE-Net Erhebung zeigten sich signifikant mehr Harntraktdilatationen (45 %) als nach dem mehrzeitigen Verfahren (18 %) [104]. Harnwegsinfektionen waren in der prospektiven und der Querschnittskohorte signifikant häufiger zu finden als bei einzeitigen Rekonstruktionen. Nephrektomien jedoch waren in beiden Kollektiven nur sehr selten und nicht unterschiedlich häufig nötig [104]. Renale Funktionsverluste wurden nur im Querschnittskollektiv und da bei beiden Vorgehensweisen selten beobachtet (mehrzeitig 3 % vs. einzeitig 7 % ($p=0,42$) [104]. 36 Betroffene wurden mindestens fünf Jahre nach CPRE nephrologisch nachuntersucht (mediane Nachuntersuchungszeitraum 10,01 Jahre (Spanne: 5,16-21,47 Jahre) [300]. Der mediane Kreatininwert lag bei 0,58 mg/dL (SD=0,20) bei einem medianen Alter von 8,90 Jahren. Blutdruckwerte zeigten sich meist unauffällig. Jedoch hatten männliche Betroffene ein höheres Risiko für Komplikationen am oberen Harntrakt. Betroffene mit hoher geschätzter Filtrationsrate, größeren Nierenlängsdurchmessern und stattgehabten Ureterneuplantationen hatten ein geringeres Risiko für erhöhte Blutdruckwerte. Der Kontinenzstatus und durchgeführte Blasenhaloplastiken hatten keinen Einfluss auf die Blutdruckentwicklung. Pyelonephritiden traten bei 38 % auf, die Kinder hatten im Durchschnitt 3,7 Pyelonephritisepisoden durchgemacht [300]. Die Abklärung erfolgt entsprechend der kinderurologischen Leitlinie [301]. Im [Kapitel 10.1 Untersuchungsintervalle, -aspekte und -bereiche](#) werden die empfohlenen Nachsorgeintervalle und in [Kapitel 12.1 Oberer Harntrakt/Nephrologische Aspekte](#) das Langzeitoutcome des oberen Harntraktes dargestellt.

9.5 Schwellkörper-, Glansverlust

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Da eine Penisrekonstruktion in der Neugeborenenperiode im Rahmen des einzeitigen Verfahrens in Hinblick auf Schwellkörperverlust risikobehaftet ist, sollte eine Penisrekonstruktion zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen.
Evidenzlevel 3	Quelle: [157]

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 9.7

Die Komplikationen der Penisrekonstruktion sind mannigfaltig, treten bei allen Rekonstruktionsmethoden auf und lassen sich in Komplikationen der Urethra-Rekonstruktion, vaskuläre Schwellkörper- und Glansverletzungen sowie kosmetische Komplikationen einteilen. Neben der Meatusstenose, Glansdehiszenz oder -rotation sind Harnröhrenfisteln, Strikturen und eine persistente Peniskurvatur beschrieben. Insbesondere vaskuläre Komplikationen sind fatal, da sie später in kosmetisch und funktionellen Defektheilungen bzw. irreparablen Defekten wie dem Schwellkörper- oder Glansverlust sichtbar bleiben. Ursächlich werden direkte Verletzungen der Pudendus-Gefäße bei unachtsamer oder nicht anatomiegerechter Präparation sowie Druck der Symphysennaht auf die Pudendusgefäße bzw. die Schwellkörper durch venöse Kongestion, die Entwicklung eines Kompartmentsyndromes, Verlust möglicher Kollateralen und auch Veränderungen auf vaskulärer Mikroebene angenommen [220]. Diese können sowohl beim Symphysenverschluss als auch beim offenen Becken auftreten und werden auch beim CPRE beobachtet [302]. Tritt eine derartige Komplikation intra- oder postoperativ auf, wird meist eine Lockerung der Symphysennaht durchgeführt. Ob aufgrund der Komplexität der vaskulären Vorgänge eine Besserung erzielt werden kann, bleibt aber unklar [157]. Empfehlungen hinsichtlich rheologischer oder topischer die Durchblutung verbessernder Therapien sind nicht bekannt. Lediglich ein Fallbericht mit einer Blutegel-Therapie um den Hämatokrit zu erniedrigen, erzielte wohl guten Erfolg [303]. Auch die hyperbare Sauerstofftherapie wäre eine mögliche Anwendung [304]. Der präoperativen Vorbehandlung des Penis mit Testosteron wird eine protektive Wirkung zugeschrieben (siehe [Kapitel 8.3.1 Operationstechniken](#)). Eine Serie von 26 Patienten mit peniler Ischämie nach CPRE wurde analysiert. 81 % waren in der Neonatalperiode operiert worden, 54 % hatten eine Osteotomie erhalten. Es resultierte in 77 % ein unilateraler Schwellkörperverlust, 23 % zeigten einen Glansverlust bzw. Verlust beider Corpora [220]. Chua et al. präferieren als Ergebnis ihrer vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie eine verzögerte Penisrekonstruktion aufgrund einer dann angenommenen niedrigeren vaskulären Komplikationsrate. Tritt trotzdem ein vaskuläres Problem auf, dann sollte nach Ansicht der Autor*innen ein alternativer Beckenverschluss z. B. mit muskulofaszialen Lappenplastik zur Anwendung kommen [157].

9.6 Becken

9.8	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Orthopädische Beschwerden bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen unabhängig von der Art des Beckenverschlusses abgeklärt werden.

9.8	Konsensbasierte Empfehlung
	Konsensstärke: 100 %

9.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Blasenektrophie-Epispadie Komplex-Betroffenen sollen über den Nutzen und die deutlich erhöhten Risiken der Beckenosteotomie im Erwachsenenalter aufgeklärt werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 9.8 bis 9.9

Komplikationen nach der Beckenosteotomie werden in orthopädische und andere eingeteilt. Im Langzeitverlauf zeigten Patient*innen nach Beckenverschluss ohne Osteotomie keine erhöhte Rate an Hüft dysplasien oder Coxarthrosen sowie keine klinisch-orthopädischen Einschränkungen [124]. Diese Ergebnisse wurden durch eine vergleichende Kohortenstudie kürzlich bestätigt [305]. In einer großen Institutskohorte hatten nur 1,7 % der Patient*innen (5/286) nach Beckenosteotomie orthopädische Komplikationen, drei davon waren Neugeborene, zwei in der verzögert operierten Säuglingskohorte. Nur ein Betroffener benötigte einen Re-Eingriff [193]. Zu bemerken ist jedoch die außerordentlich große Erfahrung des Zentrums mit dem Eingriff bei Neugeborenen und Säuglingen mit BEEK. Orthopädische Komplikationen aus einer prospektiv geführten Institutsdatenbank bestanden hauptsächlich aus Infektionen der Fixateur-Drähte und waren bei klassischer BEEK seltener als bei Kloakenektrophien (4,6 % vs. 16,2 %, $p=0,031$). Operative Revisionen waren in beiden Gruppen gleich selten nötig [262]. In einer älteren Institutskohorte wurden die orthopädischen Komplikationen von 4 % eingeteilt: Komplikationen an der Osteotomiestelle, neurologische Komplikationen, Komplikationen durch Traktion, Weichteilinfektionen und späte Infektionen des Fremdmaterials. 19,2 % waren knöcherner Komplikationen, 50 % neurologisch, 15,4 % aufgrund der Traktion, 7,7 % wegen tiefer Weichteil- und 7,7 % aufgrund von späten Infektionen [306]. Komplikationen bei Osteotomie scheinen im Erwachsenenalter deutlich zuzunehmen [255, 261]. Bei erwachsenen Frauen mit Uterusprolaps trat bei drei von sechs (50 %) Frauen vorübergehende Femoralnervenläsionen ($n=2$) und eine Fußheberlähmung auf ($n=1$). Bei 50 % musste das Osteosynthesematerial wieder entfernt werden: jeweils einmal wegen Schmerzen, Wundsekretion und Arosion der vorderen Vaginalwand [261].

Zu den anderen Schäden im Rahmen der Osteotomie zählen Lagerungsschäden, Druckstellen und Dekubiti. Diese sind durch ein engmaschiges Wund- und Lagerungsmanagement sowie regelmäßige klinische Untersuchungen weitgehend vermeidbar. Eine psychomotorische verzögerte Entwicklung durch die Ruhigstellung der Beine in Rückenlage ist denkbar und wurde im Vergleich

zu den WHO Meilensteinen [307] bei 37 Säuglingen nach Primärverschluss nachgewiesen [308]. Auch sind psychosoziale Veränderungen in Hinblick auf die Mutter-Kind Interaktion und das konsequente Umsetzen des Stillens durch die postoperative Ruhigstellung des Betroffenen in Rückenlage denkbar. Dazu gibt es keine Literatur.

9.7 Bauchwand

9.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bauchwandhernien bei erwachsenen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen durch eine Schnittbildgebung abgeklärt und interdisziplinär therapiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 9.10

Langzeitkomplikationen der Bauchwandschwäche bei geschlossenem und offenem Becken wie Bauchwandhernien werden aktuell zunehmend bei erwachsenen Betroffenen beobachtet. Publikationen zur Bauchwandhernie beim BEEK finden sich selten und beziehen sich auf Einzelfallberichte oder kleine Serien bis zu sechs Patient*innen [309, 310]. Zur Diagnostik wird eine Schnittbildgebung durchgeführt, die eine individuelle Operationsplanung ermöglicht. In Hinblick auf eine sinnvolle Therapie gestalten sich die Situationen herausfordernd. Das Einbringen von Fremdmaterial und umfangreiche Erfahrungen in der Hernienchirurgie sind sicher hilfreich. Die Frage der Notwendigkeit einer Osteotomie zu Lösung der Bauchwandhernien im Erwachsenenalter bleibt aufgrund der geringen aktuell verfügbaren Literatur unbeantwortet. Entsprechend der Empfehlung 8.30 sollen die Komplikationen der Osteotomie in diesem Alter stets gegen den „sicheren“ Abdominalwandverschluss abgewogen werden.

10. Nachsorge

10.1 Untersuchungsintervalle, -aspekte und -bereiche

10.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll eine lebenslange interdisziplinäre Betreuung/Nachsorge angeboten werden, die mindestens die urologischen, gynäkologischen, nephrologischen, psychologischen und sozialen Aspekte umfasst.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 10.1

Menschen mit BEEK bedürfen von Geburt an einer interdisziplinären strukturierten Nach- bzw. Vorsorge. Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. hat anhand der wissenschaftlichen Ergebnissen von CURE-Net einen Nachsorgepass erstellt, der die Nachsorge ähnlich dem U-Heft besser standardisieren soll (<https://www.blasenektrophie.de/nachsorgepass/>).

In den [Abbildungen 2 bis 4](#) sind die den U-Untersuchungen und dem Nachsorgeheft der Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. angepasste Untersuchungszeitpunkte und Untersuchungen dargestellt, die jedoch dem entsprechenden Individuum und den individuellen Gegebenheiten bzw. bei Komplikationen angepasst werden müssen.

Alle routinediagnostischen und symptombezogenen Maßnahmen folgen den allgemein bekannten und definierten Prinzipien [311, 312].

Spezifische Besonderheiten:

Ultraschall

Der Ultraschall der Nieren wird wie üblich standardisiert nach DEGUM durchgeführt. Wesentlich für eine valide Nachsorge des BEEK ist die Darstellung der maximalen Kelchweite, des Nierenbeckens in anterior-posterioren Durchmesser sowie die Darstellung des Nierenparenchyms und der Ureteren. Bei der Blase sind die maximale Kapazität der Blase, der Restharn und die Konfiguration der Blase nicht invasiv darstellbar. In der Pubertät bzw. im Erwachsenenalter sind bei der Sonographie auch - sofern möglich - die Ovarien bzw. die Hoden wegen der vielen pathologischen Befunde (>50%) mit zu beurteilen [313]. Bei den Frauen ermöglicht der Ultraschall des Beckenbodens Aufschluss über das Risiko eines Uterusprolapses [126].

Nach Geburt eines Kindes mit BEEK oder im Rahmen des ersten Klinikaufenthaltes werden zusätzlich zur Nierenultraschall, ein Herz- und Hüft-Ultraschall (Hüftdysplasie) durchgeführt (siehe auch Hintergrundinformationen zu 6.4 bis 6.5).

Laboruntersuchungen

Die Nierenfunktion wird im Wesentlichen durch die Bestimmung der Werte des Kreatinins, Harnstoff und Cystatin C im Serum überwacht (siehe auch Kapitel [12.1 Oberer Harntrakt/Nephrologische Aspekte](#)). Wurden Darmsegmente zur Rekonstruktion des unteren Harntraktes verwendet, ist bei der Verwendung von Ileum das Vitamin B12 ab dem sechsten postoperativen Jahr zu bestimmen [314].

Urinuntersuchungen

Urinuntersuchungen dienen zum einem der Verifizierung einer Harnwegsinfektion andererseits zum Monitoring einer potentiellen Nierenschädigung (Proteinurie) im Verlauf. Die Uringewinnung nach Blasenektrophieverschluss ist bei kleiner oder fehlender Kapazitätsentwicklung eine Herausforderung. Kann die Blase Urin speichern, kann ein *clean-catch* oder Mittelstrahlurin abgenommen werden. Ansonsten müssen auch andere klinische oder laborchemische Parameter zur Beurteilung einer Harnwegsinfektionssituation mit einbezogen werden.

Urodynamik

Eine Urodynamik wird immer dann erwogen, wenn eine kontinenzverbessernde Operation geplant ist bzw. der Verdacht auf eine neurogenisierte Blase mit Beeinträchtigung des oberen Harntraktes besteht. Anders als bei der neuogenen Blase, bei der vorzugsweise eine Videourodynamik kombiniert wird [314], ist beim BEEK eine radiologische Blasen- bzw. Refluxdarstellung auch sequentiell gut möglich, allerdings erfolgt dann das Miktionszystourethrogramm idealerweise zuerst (siehe auch [11. Kontinenzkonzepte](#)).

Miktionszystourethrogramm/Miktionsurosonographie

Zum alleinigen Ausschluss bzw. Bestätigung eines vesikoureteralen Refluxes ist die Durchführung einer Miktionsurosonographie (MUS) möglich. Die Darstellung des Blasenhalbes und der Harnröhre als auch die Konfiguration der Blase erfolgt jedoch besser mittels Miktionszystourethrogramm. Das Legen eines transurethralen Katheters ist von einem/einer im Krankheitsbild erfahrenen Arzt*in durchzuführen. Alternativ sind suprapubische Katheter zur Diagnostik zu erwägen.

Nierenzintigraphie

Nach einer fieberhaften Harnwegsinfektion können Nierennarben mittels Dimercaptobornsteinsäure (*Dimercapto Succinic Acid*; DMSA)-Szintigraphie dargestellt werden [315]. Der Abstand zwischen der Harnwegsinfektion und der Untersuchung sollte sechs Monate betragen. Zeigt sich eine ausgeprägtere Dilatation der oberen Harnwege, dann stellt die MAG-III-Clearance eine gute Option dar, um die seitengetrennte Funktion der Nieren und die Relevanz der Dilatation darzustellen.

Urethrozystoskopie

Ist ein kontinenzverbessernder operativer Eingriff geplant, ermöglicht eine zuvor durchgeführte Urethrozystoskopie die Beurteilung der Urethra, des

Blasenhals und die Blasen/Blasenkapazität sowie die Lage der Ostien [316]. Gleichzeitig ist eine radiologische Darstellung und die Einlage von Messkathetern zur Durchführung einer Urodynamik sinnvoll (siehe auch [11. Kontinenzkonzepte](#)).

Sexuelle Funktionen/Ejakulatuntersuchung

Bei Betroffenen mit BEEK sind sexuelle Funktionsstörungen häufig. Darüber hinaus kann sich die Ejakulatqualität durch z. B. rezidivierende Epididymitiden, wie sie bei Betroffenen mit BEEK vermehrt auftreten, im zunehmendem Alter verschlechtern. Da die Ejakulation tröpfelnd erfolgt, ist die Harnröhre nach dem Samenerguss manuell auszustreichen, um möglichst das ganze Ejakulat aufzufangen. Es ist zudem sinnvoll, bei Betroffenen mit BEEK sexuelle Funktionsstörungen möglichst frühzeitig ab der Pubertät zu erfragen und bei Einschränkungen zu therapieren. Darüber hinaus ist es sinnvoll, im Verlauf eine Ejakulatuntersuchung zur Einschätzung der Fertilität anzubieten und auf die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Ejakulatspermien zur langfristigen Fertilitätsprotektion hinzuweisen (siehe auch [Kapitel 12.3.2.1 Sexualität und Fertilität](#)).

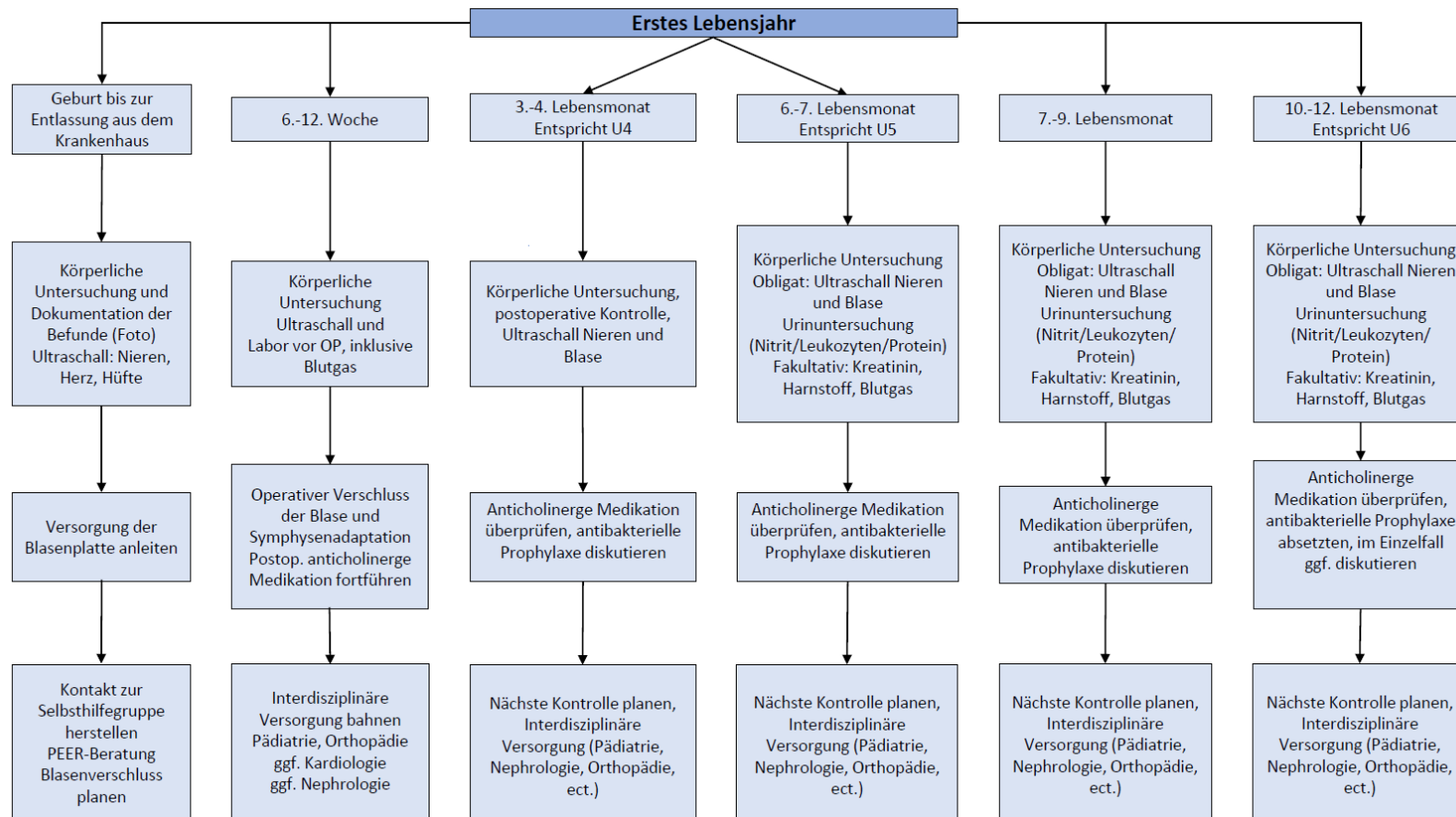


Abbildung 2: Nachuntersuchungen im ersten Lebensjahr

Erläuterung: Da weder für die anticholinerge noch infektophylaktische Therapie aus der Literatur klare Evidenz besteht, ist diese mit den Eltern in Wirkung und potentiellen Nebenwirkungen zu besprechen. Individuelle Entscheidungen sind nötig. Die Laboruntersuchungen ab 6./7. Lebensmonat sind bedarfsangepasst und bei klinischer Relevanz durchzuführen.



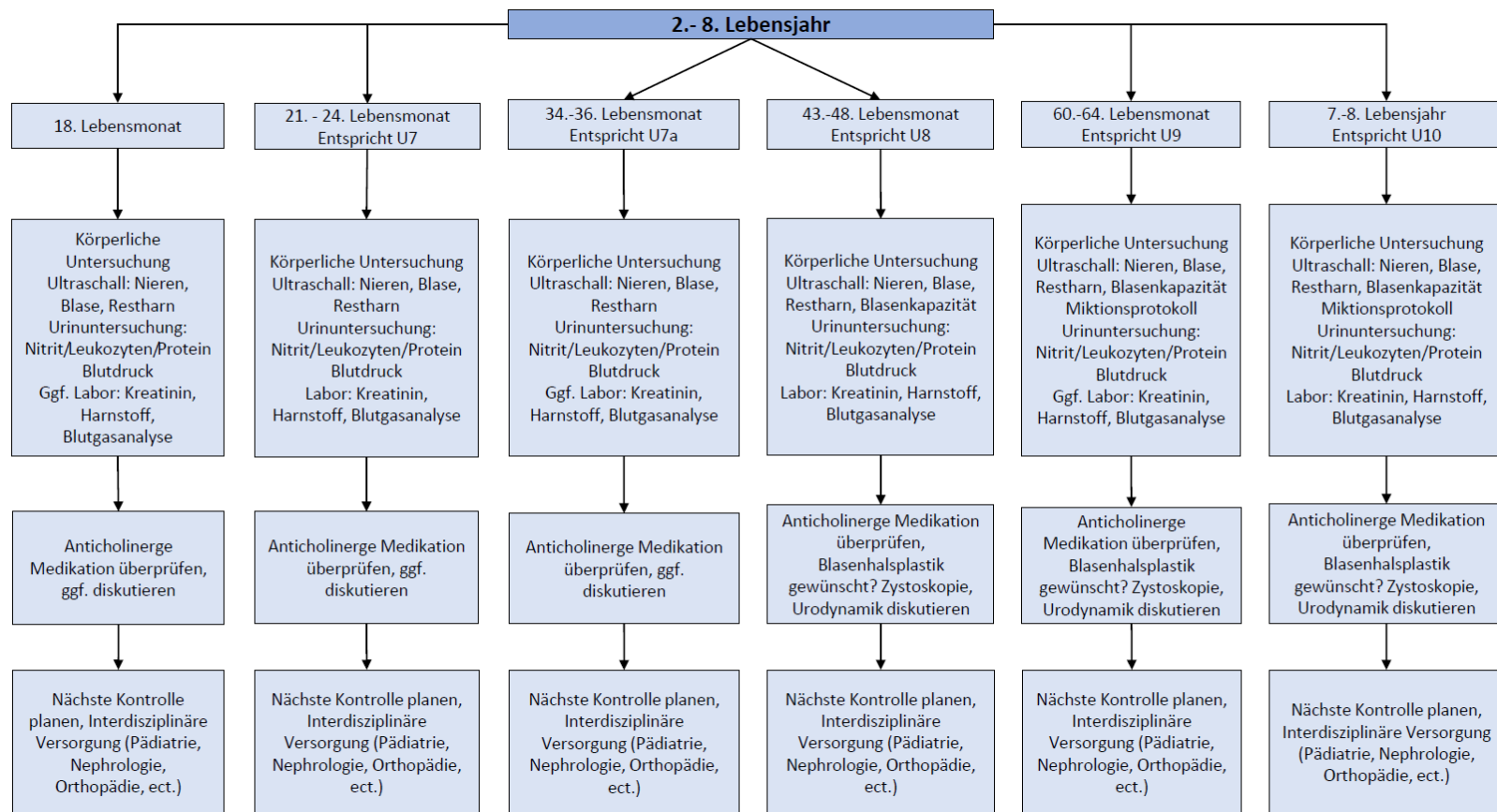


Abbildung 3: Nachuntersuchungen im 2. bis 8. Lebensjahr

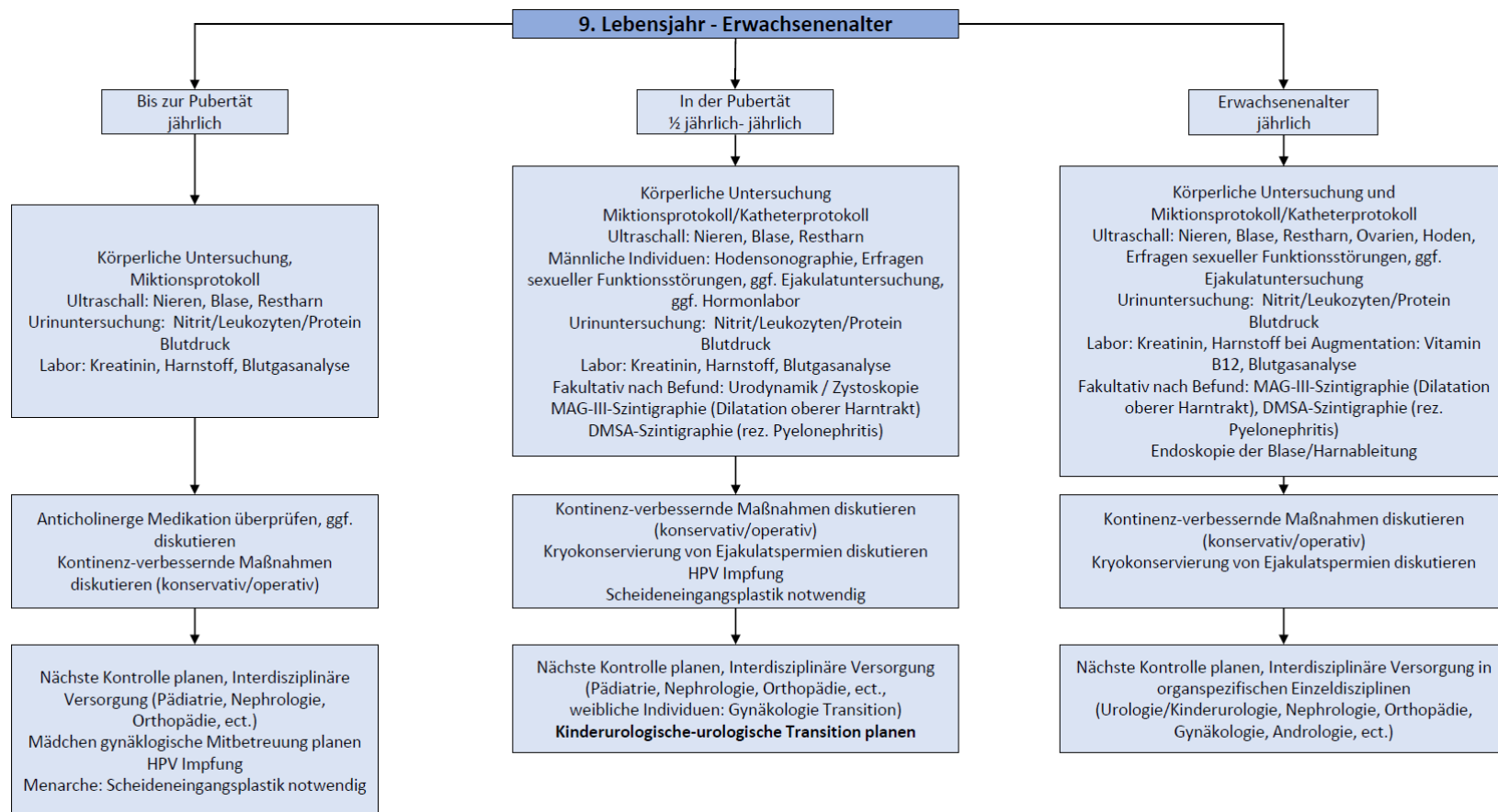


Abbildung 4: Nachuntersuchungen ab dem 9. Lebensjahr

10.2 Sozialmedizinische Nachsorge

10.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Behandelnden sollten auf das Schwerbehindertenrecht und entsprechende Unterstützungsangebote hinweisen und dies entsprechend dokumentieren.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 10.2

Angeborene Fehlbildungen können initial die betroffenen Familien und dann im Verlauf auch die Betroffenen selbst massiv auf verschiedenen Ebenen beeinflussen. Die sozialrechtlichen Empfehlungen sind für schwere Fehlbildungen ähnlich und können weitgehend übernommen werden [317].

Neben der Information über existierende Selbsthilfverbände (<https://www.blasenekstrophie.de/>) ist die Vereinbarung eines Vorstellungstermins bei einem/einer Sozialarbeiter*in verpflichtend in der Erstbehandlung. Diese/r kann die Familie bei der Feststellung des Grades der Behinderung (GdB) für einen Schwerbehindertenausweis, der z. B. Zugang zu Behindertentoiletten ermöglicht, sowie dem Pflegegrad, welcher finanzielle Kompensation ermöglicht, unterstützen.

Das Ausmaß der sozialrechtlichen Unterstützung ist regelmäßig bei den Vorstellungen zu überprüfen. Insbesondere bei sozial schwachen Familien sollen behandelnde Ärzt*innen die Möglichkeiten weiterer Unterstützung fördern.

Schon in früher Kindheit sollte zum einen a.) Beratung zum Schwerbehindertenrecht und zum anderen eine b.) Einschätzung des Pflegebedarfs erfolgen. Hierbei ist nicht nur die Kontinenzsituation, sondern auch die Aspekte zur Schul- und Ausbildungssituation sowie Familien- und Freizeitgestaltung einzubeziehen. Als Informationsquelle können auch Broschüren zu anderen Fehlbildungen herangezogen werden [317].

Nach einer operativen Korrektur im Erwachsenenalter muss eine c.) Medizinische Rehabilitation bedacht werden. Die d.) soziale Teilhabe und Anpassung ist zukünftig in Studien zum BEEK als Endpunkt einzubeziehen; hierbei liegen einige an der „*International Classification of Functioning*“ [318] orientierte Messinstrumente für das Kinder- [319] und Erwachsenenalter [320] vor.

In Ermangelung von Evidenz führte die Selbsthilfegruppe Blasenekstrophie/Epispadie e. V. (<https://www.blasenekstrophie.de/>) im Februar 2023 eine Umfrage durch, an der 28 % der 300 Mitgliedsfamilien teilnahmen. Die Ergebnisse sind bisher nicht publiziert und können bei der Selbsthilfegruppe angefragt werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Blasenekstrophie als Diagnose/Krankheitsbild nicht in der Versorgungsmedizin-Verordnung

vorhanden ist und somit die Anerkennung des GdB von vielen anderen Faktoren und den vorhandenen Symptomen abhängt. Die Bundesländer und Ämter entscheiden somit unterschiedlich (von kompletter Ablehnung bis zu 100 GdB mit Merkzeichen). Allerdings scheint die Beantragung im jüngeren Alter erfolgsversprechender zu sein, obwohl der individuelle Fall (Krankheitsverlauf, evtl. vorhandene(s) Stoma(ta), Komorbidität, etc.) natürlich zu betrachten ist. Bei einem Misserfolg bei der Beantragung kann vom Recht des Widerspruchs Gebrauch gemacht werden. Unterstützung beim Widerspruch bieten Sozialarbeiter*innen für Betroffene und Zugehörige an.

10.3 Psychologische und emotionale Aspekte

Da der BEEK bereits direkt nach der Geburt operativ behandelt werden muss und in den ersten Lebensjahren weitere, teils komplizierte Eingriffe folgen, leiden die Betroffenen häufig unter körperlichen und psychosozialen Beeinträchtigungen, wie Harninkontinenz und gelegentlich Stuhlinkontinenz und Obstipation [321, 322], sowie Harnwegsinfektionen und vor allem obstruktive Harnblasenentleerungsstörungen [323]. Hauptziel der postoperativen Nachsorge ist das Erreichen einer sozialverträglichen Harnkontinenz. Neben diesem primären Ziel rücken andere Ziele wie die Fertilität, der Umgang mit chronischen Schmerzen und das Herstellen einer guten Lebensqualität und Teilhabe entsprechend dem Entwicklungsalter zunächst in den Hintergrund.

10.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Familien sollten bereits von Geburt an die Möglichkeit erhalten, psychologisch unterstützt und durch ein multidisziplinäres Team von Fachleuten betreut zu werden.
Evidenzlevel 4	Quellen: [324]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 10.3

Eine systematische Übersichtsarbeit fand 21 Artikel zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die in den Jahren 1994 bis 2018 veröffentlicht wurden: fünf beschrieben Kinder und Jugendliche, fünf Erwachsene und elf beide Altersbereiche. Der Median der Stichprobengröße betrug 24, der Verlust bis zur Nachuntersuchung 43 %, die Antwortquote 84 %. Diese gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) war in vier von vier Studien reduziert. Eine Beeinträchtigung der körperlichen oder allgemeinen Gesundheit bei BEEK-Betroffenen wurde in neun Artikeln beschrieben, eine verminderte psychische Gesundheit in elf, eine eingeschränkte soziale Gesundheit in zehn und eine Beeinträchtigung der sexuellen Gesundheit/Funktionalität oder der Körperwahrnehmung in 13 Artikeln. Harninkontinenz war der häufigste Faktor,

der mit einer Verschlechterung der HRQOL verbunden war (zwölf Studien). In sechs Studien war die HRQOL besser als die Normwerte Nichtbetroffener [324].

Die Frage ist, in wie weit das Aussehen des Genitale, Kontinenzprobleme und die Sexualfunktion das Leben von BEEK-Betroffenen beeinflussen. So berichten Studien von guten Langzeitergebnissen bei BEEK-Betroffenen hinsichtlich Lebensqualität und Sexualität, trotz einer gewissen standardisiert erhobenen Harninkontinenz nach dem *International Consultation on Incontinence Questionnaire* [325], sowie hinsichtlich Lebensqualität und Kontinenz [326]. Allerdings lässt sich bei einem Fünftel der BEEK-Betroffenen in der Studie von Taskinen et al. ein mögliches psychisches Problem feststellen. Die Studie von Di Grazia et al. (2017) hat zudem gezeigt, dass das Selbstwertgefühl betroffener Jugendlicher gesteigert werden kann, indem man diese begleitet, Themen psychologischer und sexueller Natur diskutiert, angeht und Lösungen zur Umsetzung im Alltag anbietet [327]. Im Gegensatz dazu ergab sich im Rahmen der Studie von Ebert et al., dass Kinder und Jugendliche mit BEEK unter psychosozialen und psychosexuellen Dysfunktionen leiden [328]. Auch Bedenken hinsichtlich einer zufriedenstellenden Sexualität und dauerhafter, glücklicher Partnerschaften findet sich in der Literatur [329]. Andere Studien berichten darüber, dass Betroffene unter psychosozialen Auswirkungen der Inkontinenz oder gynäkologischen Komplikationen leiden [330, 331].

Die Auswirkungen des BEEK auf die psychische und soziale HRQOL wird zusammengenommen in den Kollektiven unterschiedlich festgestellt und somit heterogen beurteilt. Von den insgesamt 36 Instrumenten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde keines spezifisch für den BEEK entwickelt. Weitere Forschung ist daher gerechtfertigt und die Situation der Betroffenen kann wahrscheinlich durch spezifische Interventionen verbessert werden.

Allerdings sollte nicht nur die psychische Belastung der Betroffenen selbst, sondern auch des betreuenden Umfeldes betrachtet werden, wie Spencer et al. 2022 mittels qualitativer Interviews und Fragebögen bei 73 Betroffenen während einer Tagung in Indien feststellten [332]. Die Ängste und Sorgen der Eltern vor chirurgischen Interventionen an Kindern werden auch in anderen Studien thematisiert [333].

Für die psychosoziale und psychosexuelle Entwicklung der Kinder und Jugendlichen mit urogenitalen Malformationen (BEEK, Kloakenekstrophie) spielt ein „möglichst normal aussehendes“ Genitale eine wichtige Rolle. Laut einer Studie von Ebert et al. 2005 gaben ein Viertel der BEEK-Betroffenen Einschränkungen im alltäglichen Leben und hinsichtlich ihres Selbstbewusstseins an [334]. Betroffene betrieben häufig einen großen Aufwand, um ihre Fehlbildung im Alltag zu verbergen. Fast die Hälfte der adoleszenten und erwachsenen Studienteilnehmer (mittleres Alter 18,5 Jahre) hatten bereits Partnerschaften. Jedoch äußerte ein großer Anteil (58,5 %) Ängste und Sorgen im Zusammenhang mit sexuellen Aktivitäten. Über 90 % der

adoleszenten und erwachsenen Betroffenen äußerten Bedarf an psychologischer Unterstützung, wobei hier ein Selektionsbias vorliegen kann [328].

Beeinträchtigungen der sexuellen Gesundheit/Funktionalität oder der Körperwahrnehmung können bei Jugendlichen und Erwachsenen auftreten. Lee et al. 2006 untersuchten die geschlechtsspezifische psychosoziale bzw. sexuelle Entwicklung von 122 BEEK-Betroffenen und fanden heraus, dass betroffene Frauen im Vergleich zur gesunden weiblichen Kontrollgruppe häufiger enge Freundschaften pflegten, weniger Einschränkungen als nichtbetroffenen Peers zeigten und im Vergleich zu betroffenen Männern mehr Partnerschaften hatten [335].

Für beide Geschlechter gilt interessanterweise, dass Betroffene mit BEEK häufig überdurchschnittlich hohe schulische Leistungen erbringen und somit auch oft über einen hohen Ausbildungsgrad verfügen [335].

In einer Studie zur sexuellen Funktion bei Erwachsenen mit klassischer Blasenektrophie untersuchten Park et al. 2015 insgesamt 52 Betroffene. Sie kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie Ebert 2005: Die Mehrzahl der Betroffenen äußerte Bedenken und Ängste im Zusammenhang mit einer zufriedenstellenden Sexualität und langanhaltenden glücklichen Partnerschaften. Es konnte untersucht werden, dass die Hälfte der Frauen unter Dyspareunie (Schmerzen beim Geschlechtsverkehr) litten. Bei den Männern lag dieser Anteil unter 10 %. Insgesamt hatten Frauen häufiger Geschlechtsverkehr als Männer (83 % vs. 36 %). Während fast alle Männer (92 %) und nur die Hälfte der Frauen (50 %) angaben, regelmäßig zu masturbieren, hatten 67 % der Frauen einen Orgasmus und fast Dreiviertel der männlichen Betroffenen konnten ejakulieren [336].

Bei der Auswertung von standardisierten Screeningfragebögen zur Erfassung der Lebensqualität von Betroffenen mit BEEK in Großbritannien waren im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen im Kindesalter die Ergebnisse von Hurell et al. 2015 erstaunlicherweise sehr optimistisch. Betroffene Familien wiesen häufig einen sehr engen Familienzusammenhalt und eine hohe Resilienz auf. Die daraus resultierenden Bewältigungsstrategien könnten einen wesentlichen Teil zur Optimierung der Lebensqualität beitragen [337]. Die Studien zur Erfassung von psychosozialen Aspekten bei betroffenen Patient*innen variieren stark und sind sicherlich neben persönlichen auch von Ressourcen des Gesundheitssystems abhängig.

Während die Nutzung von Ressourcen und gute Bewältigungsmethoden bei einigen Untersuchungen im Vordergrund stehen, dominieren Zweifel, Verheimlichung der Krankheit, Zukunftsängste und Depression andere Studienergebnisse [331, 338-340]. Das Alter und Geschlecht sowie die Diagnose beeinflussen die Ergebnisse zur Lebensqualität. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass Ängste und Zweifel bezüglich der Erkrankung sowie internalisierende Symptome mit dem Alter der Kinder zunehmen. Das Zugehörigkeitsgefühl zu Peergruppen und das Interesse an Partnerschaften wird im Jugendalter immer wichtiger und stellt für die BEEK-Betroffenengruppe eine

große Herausforderung dar [337, 341, 342]. Es wird deutlich, dass der Umgang mit urogenitalen Fehlbildungen für die Betroffene und deren Familien auf psychosozialer Ebene sehr belastend sein kann.

Informationen sind eine essentielle Ressource. Die Selbsthilfegruppe Blasenektrophie/Epispadie e. V. vermittelt den Kontakt zwischen Familien mit BEEK-Betroffenen und medizinischen Experten zur Beratung und sorgt für eine Vernetzung der betroffenen Familien untereinander. Die Familien sollten bereits von Geburt an die Möglichkeit erhalten, psychologisch unterstützt und durch ein multidisziplinäres Team von Fachleuten betreut zu werden. Gerade kürzlich wurde eine Informationsapp "We the BE" für Blasenektrophie entwickelt [343]. Diese App ist über übliche Provider unter App Stores unter dem englischen Suchbegriff "*Bladder Exstrophy*" kostenfrei herunterladbar.

11. Kontinenzkonzepte

11.1 Definition von Kontinenz

11.1	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Beim Berichten des Therapiezieles Urinkontinenz soll sowohl im therapeutischen als auch im wissenschaftlichen Setting vorab eine eindeutige methodische Kontinenzdefinition festgelegt werden.
	Konsensstärke: 100 %

11.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Urinkontinenzevaluation sollten standardisierte Fragebögen Anwendung finden. Aufgrund der allgemeinen Verbreitung bietet sich die <i>International Children's Continence Society</i> (ICCS)-Klassifikation der Kontinenz an.
	Konsensstärke: 100 %

11.3	Konsensbasiertes Empfehlung
EK	Urotherapeutische Instruktionen und Peerberatung sollten vor der Anlage eines katheterisierbaren Stomas beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100 %

11.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach der Rekonstruktion des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes kann ab einem Alter von fünf Jahren Physiotherapie zur Unterstützung der Harnkontinenzentwicklung angeboten werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 11.1 bis 11.4

Entsprechend den Definitionen der ICD-10/ICD-11 bzw. der DSM-IV/DSM-5 ist ab dem Alter von fünf Jahren die Feststellung der Harnkontinenz möglich. Die *International Children's Continence Society* (ICCS) definiert Inkontinenz als unwillkürlicher Urinverlust, der graduell kontinuierlich, also andauernd, und intermittierend auftritt [344, 345]. Die intermittierende Inkontinenz geht mit geringem Urinverlust einher und kann tags und nachts auftreten [345]. Kontinenz wäre dann die Fähigkeit den Urinfluss willkürlich zu kontrollieren, was partiell bereits Säuglinge durch eine kortikale Blasenkontrolle vermögen [346]. Die Ursache des Urinverlustes beim BEEK ist strukturell – anatomisch durch das

primäre Fehlen eines intakten Kontinenzmechanismus (Sphinkterapparat) und/oder eines adäquaten Blasenspeicherorgans bedingt.

Obwohl „Harnkontinenz“ der wichtigste Outcomeparameter der chirurgischen Rekonstruktion ist, gibt es keine einheitliche Kontinenzdefinition beim BEEK. In der Literatur werden meist Trockenzeiten im Stundenbereich angegeben und subjektive Statements Betroffener oder ihrer Zugehörigen eingeholt. Eine systematische Übersichtsarbeit über Kontinenzergebnisse beim BEEK fand 2012 nur in 68 % der Studien aus den Jahren 2000–2011 eine klare Kontinenzdefinition [234]. In 39 % wurde für Kontinenz die Beschreibung: „trocken mit Miktion/Katheterisierung alle drei Stunden“, in 20 % jeweils „trocken mit Miktion/Katheterisierung alle vier Stunden“ und „immer trocken“, in 19 % „trocken mit Miktion/Katheterisierung alle zwei Stunden“ verwendet. Wenige Studien setzten jeweils „Verwendung von schützenden Vorlagen“ und „trocken nach der ICCS-Terminologie“ ein (je 2 %). Obwohl die Studien sich explizit mit dem Kontinenzoutcome beschäftigten, gaben 32 % der Studien keine Kontinenzdefinition an (Lloyd, Spano 2012). Erfreulicherweise wurde in den Publikationen nach 2009 häufiger als vorher eine klare Definition verwendet ($p=0,02$). 76 % der Studien, die eine Harnkontinenzdefinition angaben, beschrieben nicht, mit welchem Instrument die Daten erhoben worden waren. Die Studien, die die Methodik beschrieben, erhoben das Kontinenz-Outcome als Eigen- oder Fremdbeobachtung ($n=12$), mittels selbstdesignten Befragungen ($n=4$), Durchsicht der Krankenakte ($n=2$), Analyse eines Miktionstagebuches ($n=1$) oder mittels Vorlagentests ($n=1$) [234].

BEEK-spezifische validierte Fragebögen im Kindesalter sind nicht verfügbar. Ein in deutscher Sprache validierter Kontinenzbogen zur Dokumentation der funktionellen Harninkontinenz aus Kinder- und Elternsicht ist nur bedingt geeignet [347]. Da es sich beim BEEK um eine hauptsächlich strukturelle Harninkontinenz handelt, ist der Einsatz des im Erwachsenenalter validierten kurzen Fragebogens „*The International Consultation on Incontinence Questionnaire*“ bei Kindern und Erwachsenen möglich. Im Erwachsenenalter existieren hiervon geschlechtsspezifische Module (ICIQ-MLUTS; ICIQ-FLUTS) [348], welche bereits bei BEEK-Kollektiven in der Literatur eingesetzt wurden [349]. Da Betroffene unter ihren Harninkontinenzsymptomen unterschiedlich ausgeprägt leiden, bemühen sich Forscher*innen eine umfassendere Kontinenzevaluation in Form einer *Incontinence Assessment Form* voranzutreiben und auf einen kurzen Fragebogen zu kondensieren [350]. Die oben genannten, augenblicklich verfügbaren problembezogenen Fragebögen bilden nicht alle Aspekte der individuellen Belastung sowie der persönlichen Ressourcen und Bewältigungsstrategien im Sinne des bio-psycho-sozialen Modells der *World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health* ab. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass aus Patient*innenperspektive sich Betroffene auch nach inkontinenter Harnableitung selbst als kontinent bezeichnet [331]. Unabhängig von der Art der Blasenentleerung bezeichnete sich eine Gruppe von 16 erwachsenen Individuen mit BEEK als kontinent, objektive Kriterien stuften aber nur zehn in diese Kategorie ein (62,5 %) [351].

11.2 Abklärung der Kontinenzsituation

Die Abklärung der Harninkontinenz wird, wie in [Kapitel 8.4 Epispadie: Kontinenzkonzepte](#) beschrieben, durchgeführt. Nicht invasive urodynamische Methoden, wie das Führen eines Miktionsprotokolls mit Dokumentation von Einfuhr und Miktionsmengen, sind - abhängig von der kindlichen Entwicklung - erst ab dem Alter von fünf Jahren zielführend. Ist die Harninkontinenz ausgeprägt, wird das Führen dieses Protokolls oft als frustrierend empfunden. Daten dazu sind in der Literatur nicht vorhanden. Voragentests sind ebenso möglich, im Kindesalter jedoch oft fehlerbehaftet und belastend. Abhängig von der vermuteten Blasenkapazität kann auch eine Uroflowmetrie durchgeführt werden. Daten zu Ekstrophie-spezifischen Normalwerten gibt es nicht.

Bleibt eine ekstrophe Blase sonographisch immer leer und kann das Kind auch aktiv nur wenig Urin miktionieren, dann reicht auch eine Zystoskopie mit Kapazitätsmessung in Narkose zur Entscheidungsfindung aus. Dabei ist zum Ausschluss eines dilatierenden Refluxes ein Zystogramm unter manueller Blockade der Urethra in gleicher Narkose anzufertigen. In diesem Fall ist eine urodynamische Messung via suprapubischem Messkatheters nicht sinnvoll und würde keine zusätzlichen Informationen bringen.

11.3 Nicht-operative Strategien

11.3.1 Urotherapie

Urotherapie kann mit ihrer Aufgabe die Betroffenen und die Familie zu unterstützen und zu begleiten auch beim BEEK durchaus sinnvoll sein. Die Indikation dazu wird individuell und im abgestuften Konzept meist vor der Blasenhaloplastik, in jedem Fall nicht vor dem fünften Lebensjahr, gestellt. Daten dazu sind nicht vorhanden. Es ist jedoch darauf zu achten, keine unrealistischen Erwartungen zu generieren, da es sich beim BEEK um eine strukturelle Harninkontinenz handelt. Eine Beratung hinsichtlich einer sinnvollen Verteilung der Flüssigkeitszufuhr und grundsätzliche Hilfen bei der Blasenwahrnehmung und dem altersgerechten Miktionstraining sind sinnvoll. Insbesondere in der Pubertät kann es durch die zunehmende und berechtigte Autonomie der Betroffenen und dem Wegfall der direkten elterlichen Fürsorge und direkten Kontrolle dazu kommen, dass Jugendliche trotz kompensierter Blasenfunktion wieder einnässen [352]. Bei solchem wiederholten Einnässen im Jugendalter bietet sich zunächst eine sonographische, zystoskopische und urodynamische Abklärung an. Bleibt die Ursachenforschung hierbei unklar, sind eher veränderten Lebensbedingungen als eine veränderte Blasenfunktion anzunehmen [352]. In diesen Fällen ist eine urotherapeutische Schulung sicher effektiv.

Einen hohen Stellenwert hat die Urotherapie auch in der Vorbereitung zu und in der Langzeitbetreuung von kontinenzschaffenden Sekundäreingriffen, wie einer Blasenaugmentation und der Anlage eines katheterisierbaren Stomas. Hier ist die Expertise und Kompetenz der Urotherapeut*innen schon vor dem Eingriff einzubringen und hilft, den Familien bzw. den Betroffenen in ihrer/seiner Entscheidungsfindung. Neben präoperativen ärztlichen Beratungsgesprächen ist

in kinderurologischen Zentren die urotherapeutische Schulung zum kontinenten Urostoma obligat und hilft den Familien oder Betroffenen sich schon im Vorfeld mit dem Stoma auseinanderzusetzen und auf problematische Konstellationen vorzubereiten. Darüber ist die Urotherapeut*in auch in der Lage, die Ressourcen der Familie abzuschätzen und ggf. zu stärken. Damit ist die Urotherapie eine kompetente Ergänzung zur Peerberatung der Selbsthilfegruppe. Leider gibt es noch kaum strukturierte Vorbereitungsprogramme. Manche Zentren setzen Videos ein, in denen bereits operierte Betroffene den Selbstkatheterismus an ihrem Urostoma demonstrierten. Peerkontakt und ausreichende Informationen zum kontinenten Urostoma sind wichtige Aspekte für eine hohe Akzeptanz des Stomas in der Zukunft. Bei Komplikationen im Verlauf wie Harnwegsinfektionen, Steinen und Inkontinenzereignissen ist der/die Urotherapeut*in der/die erste Ansprechpartner*in für die Familien und Betroffenen. Neben der medizinischen Therapie des akuten Problems tragen Urotherapeut*innen durch erneute Schulungen und Analyse der aktuellen Situation zur Verbesserung der medizinischen Situation und Stabilisation der Lebensqualität bei. Publierte Daten dazu gibt es für den BEEK nicht. Schulungsprogramme haben sich aber bei der Spina bifida-Population bewährt [353].

11.3.2 Physiotherapie

Anders als bei der Therapie der Stressinkontinenz im Erwachsenenalter gibt es keine Daten zur Wertigkeit und der Wirksamkeit der Physiotherapie bei der Therapie der BEEK-assoziierten Harninkontinenz im Kindesalter. Wie ein Cochrane Review 2019 feststellte, ist die Wirksamkeit der Beckenbodenrehabilitation im Kindesalter insgesamt unklar [354]. Bei ventral divergierendem Beckenboden beim BEEK ist die Wirkung eines Beckenbodentrainings wahrscheinlich individuell sehr unterschiedlich. Nachgewiesen wurde elektromyographisch ein neurourologisch normaler Beckenboden inklusive der Reaktion auf den Sakralreflex, sowie eine „normal“ koordinierte Blasenmuskel-Beckenbodeninteraktion während der Miktion nach Rekonstruktion in der einzeitigen kompletten Mitchell Technik [161, 355]. Insofern kann eine Beckenboden-Physiotherapie durchaus angeboten werden.

11.3.3 Medikamentöse Therapie

11.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit einer nächtlichen Überlaufsymptomatik der Blase kann ein Therapieversuch mit niedrig dosiertem Desmopressin erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 11.5

Eine medikamentöse Therapie kommt zur Verbesserung der Blasenspeicherfähigkeit durch Anticholinergika in Frage. Studien zu dieser Therapie beim BEEK gibt es nicht. Wir verweisen auf die Hintergrundinformationen zu 7.3.

Bei tagsüber bestehender Kontinenz und nächtlicher Einnässproblematik nach Blasenrekonstruktion, die sich aus einer eingeschränkten oder grenzwertigen Blasenkapazität ergibt, kann eine symptomatische Therapie mit Desmopressin hilfreich sein. In einer kleinen retrospektiven Serie (n=7, Alter 8-12 Jahre) wurden nach ausführlicher auch urodynamischer Abklärung abends vor dem Zubettgehen 10–30 µg Desmopressin nasal appliziert, bis die Patient*innen trocken waren. Die Therapie wurde zwei Monate fortgeführt und dann so in eine Dosis titriert, mit der die Patient*innen gerade noch trocken waren (5-10 µg). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten (Spanne: 7-20) wurden sechs von sieben Patient*innen weiterhin behandelt und waren trocken, zwei von ihnen wurden gelegentlich nachts von den Eltern geweckt. Ein Patient hatte weiterhin eine Nykturie. Gravierende Nebenwirkungen traten nicht auf [356]. Aufgrund der potentiellen Nebenwirkungen der nasalen Applikation wird heute einmalig abendlich 0,1 mg bis 0,2 mg einer Desmopressin-Tablette oder einer Schmelztablette mit einer Dosis von 60–120 µg verordnet.

11.4 Operative Strategien in Folge

11.6	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bleibt ein Kind mit Erreichen des physiologischen Kontinenzalters bei initial ausreichender Blasenkapazität von >85ml nach Blasenhaloplastik harninkontinent, so kann eine Rezidivblasenhaloplastik angeschlossen werden. Die simultane Anlage einer kontinenten Vesikostomie zur restharnfreien Blasenentleerung kann indiziert sein.
	Konsensstärke: 100 %
11.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex kann nach Erreichen des physiologischen Kontinenzalters bei verminderter Blasenwanddehnbarkeit und grenzwertiger Kapazität (100 ml) zusätzlich eine Augmentation der Harnblase zum Schutz des oberen Harntrakts und zum Vermeiden von Komplikationen wie Inkontinenz über das Stoma erforderlich sein.
	Konsensstärke: 100 %
11.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Bei Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex soll nach Erreichen des physiologischen Kontinenzalters bei einer Blasenkapazität <85 ml eine Blasenhaloplastik/-verschluss zum Schutz des oberen Harntrakts nur in Kombination mit einer Augmentation und Stomaanlage erfolgen.

11.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Evidenzlevel 3	Quelle: [357]
	Konsensstärke: 100 %

11.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor dem Blasenverschluss sollen die Betroffenen/Eltern über Konsequenzen und mögliche Komplikationen wie insbesondere ejakulatorische und erektile Dysfunktion aufgeklärt werden.
	Konsensstärke: 100 %

Die Bewertung des wichtigen Outcomeparameters Harnkontinenz bleibt lebenslang schwierig. Zwar können fast alle Blasenplatten erhalten werden, eine tatsächliche Spontanmiktion kann aber keineswegs garantiert werden. Je nach Konzept der Primärrekonstruktion mit oder ohne Blasenhaloplastik wird zunächst eine teilweise Harnkontinenz entstehen. Im mehrzeitigen Konzept wird die Blasenhaloplastik empfohlen, wenn die in Narkose gemessene Blasenkapazität mindestens 85–100 ml beträgt, da etwa 20 ml für die Tubularisierung des Blasenhalbes verloren gehen werden [358]. Für das Kleinkind- und Schulkindalter werden dann Harnkontinenzraten von 45 % [323] – 83 % [359] und sogar 91 % [360] mit Spontanmiktion angegeben. Im weiteren Verlauf über die Pubertät hinaus wird die tatsächliche Harnkontinenzrate deutlich niedriger bei 25–50 % liegen [352, 357]. Wird nach der Blasenhaloplastik keine Harnkontinenz erreicht, dann ist entweder ein insuffizienter Blasenhalbes [361] oder eine schlecht dehnbare oder überaktive Blase verantwortlich [105]. In einer inkontinenten Gruppe nach Blasenhaloplastik (n=16) verloren vier Betroffene (25 %) Urin bei ungehinderten Detrusorkontraktionen, fünf Betroffene hatten eine Leckage bei niedrigen Blasendrücken (10-20 cmH₂O), aber zudem auch hohe Detrusorkontraktionen zwischen 55-165 cmH₂O. Sieben Kinder hatten einen alleinigen niedrigen *Leak point* [105].

Hintergrundinformationen zu 11.6 bis 11.9

Wird eine Verbesserung der Harnkontinenzsituation gewünscht, wird die Diagnostik, wie beschrieben in Kapitel [8.4 Epispadie: Kontinenzkonzepte](#) und Kapitel [11.2 Abklärung der Kontinenzsituation](#) durchgeführt. Anschließend wird befundabhängig vorgegangen. Eindeutige objektive urodynamische Grenzwerte, die die Entscheidungsfindung erleichtern, sind nicht publiziert. In der Literatur wird meist eine einfache Zystoskopie mit Zystogramm empfohlen, um die Blasenhalbesregion und die Urethra, die Blasenkapazität und

Refluxsituation abzuschätzen [362]. Das radiologische Refluxvolumen wird geschätzt und von der gemessenen Blasenkapazität abgezogen. Eine Urodynamik empfehlen die Autoren nur bei ausgewählten Patient*innen [362]. Die Gruppe aus Baltimore sieht den Wert der Urodynamik vor allem in der Beurteilung der Kontraktilität und Dehnbarkeit des Blasenmuskels und leitet davon u. a. die Indikation zur Anlage eines katheterisierbaren Stomas zusammen mit der Blasenhaloplastik ab [363]. Dennoch sind die von Nguyen et al. bei inkontinenten Patient*innen publizierten Parameter hilfreich: Neben einem weiten Blasenhal lag der *Leak point* bei <40 cmH₂O; die Blasenkapazität war in 60 % reduziert (<70 % der erwarteten altersentsprechenden Blasenkapazität), 85 % hatten eine reduzierte Compliance ($>0,05$ x erwartete Blasenkapazität ml/cmH₂O) und 10 % eine detrusorale Hyperaktivität [364].

Daten einer prospektiven Institutsdatenbank zeigten, dass nach erfolgreichem Primärverschluss (n=432), welcher in 71,5 % primär und 28,5 % sekundär durchgeführt worden war, im mehrzeitigen Konzept als nächstes bei 63,3 % (274/432) Individuen bei offensichtlich ausreichender Blasenkapazität (>100 ml) im Alter von 5,1 Jahren (Spanne: 3,8-6,6) eine Blasenhaloplastik durchgeführt wurde. Von diesen benötigten 40,9 % weitere operative Maßnahmen; 40 % eine Augmentation mit Stoma, 57 % einen Blasenhalverschluss mit katheterisierbarem Stoma, drei Patient*innen wurden harnabgeleitet. Nur eine Minorität (2,2 %) benötigte weitere Blasenhalplastiken. Nach einer Nachbeobachtung von 7,2 Jahren (Spanne: 2,3-13,7) wurde bei 350 Patient*innen der Kontinenzstatus erhoben. Nach isolierter Blasenhaloplastik waren 91 von 142 Patient*innen trocken ($>$ drei Stunden trocken) (64 %, 95 % KI 56-72). Die Mehrzahl miktionierte spontan, nur 12 % benötigte den Selbstkatheterismus, um die Blase zu entleeren [357].

Im Zusammenhang mit der Blasenhaloplastik kann die primäre Anlage eines Stomas hilfreich sein. Dies vor allem, wenn urodynamisch keine koordinierten Detrusorkontraktionen nachgewiesen werden konnten und bereits vor der Operation eine ineffektive Blasenentleerung mit Restharnbildung bestand. 71 % der so operierten Patient*innen wurden trocken [363].

Bleibt nach Blasenhaloplastik die Blasenspeicherkapazität dauerhaft bei 50-100 ml eingeschränkt [358, 365], wird eine Blasenaugmentation mit Ileum oder Sigma empfohlen. Die Kohortenstudie von Kilic et al. verglich die Effektivität unterschiedlicher Segmente, die zur Augmentation benutzt wurden. Hinsichtlich Kapazität und Compliance zeigte sich zwischen Ileum und Kolon kein wesentlicher Unterschied. In Hinblick auf die Komplikationen war jedoch das Ileum im Vorteil, beim Kolon traten postoperativ häufiger revisionsbedürftige Darmkomplikationen auf [366].

Anschließend ist die Entleerung mittels Katheterismus meist obligat, so dass entweder über die Urethra oder ein simultan angelegtes kontinentes Vesikostoma z. B. nach dem Mitrofanoff-Prinzip katheterisiert werden muss. Eine kleine randomisierte Studie verglich zwei Blasenhalstechniken, die YDL-Technik (n=7) mit einer innervationsschonenden Sphinkteroplastik mit anatomischer Blasenhalrekonstruktion (*innervation preserving*

sphincteroplasty along with anatomical bladder neck reconstruction, IPS-ABNR) (n=9) in einer Patientenkohorte, die zudem mit Dünndarmaugmentation, Ureterozystoneostomie und einem katheterisierbaren Stoma versorgt wurde [106]. Urodynamische Messungen zeigten, dass die YDL-Plastik nicht einmal mit hoher Bauchpresse zu überwinden war, wohingegen die Patient*innen nach der IPS-ABNR mit einem aktiven nahezu physiologischen *Leak Point* von max. 40 cmH₂O miktionieren konnten. Eine Nachbeobachtungszeit wurde nicht angegeben. In beiden Gruppen musste Restharn per Katheterismus evakuiert werden. Urethrale Komplikationen im Sinne von Strikturen traten in beiden Methoden auf [106]. Der Wert dieser Blasenhalplastik, die möglicherweise eine relativ physiologische Blasenentleerung ermöglicht, bleibt der Notfallsituation (kein Katheter zur Hand) oder inkomplianten Jugendlichen vorbehalten. Langzeitkomplikationen müssten evaluiert und dann erneut bewertet werden [106]. Bei weiterhin niedrigem Blasenauslasswiderstand (*Leak point* <40 cmH₂O) ist dann zeitgleich eine Rezidiv-Blasenhalplastik angezeigt. Eine alleinige erneute Blasenhalplastik gefährdet den oberen Harntrakt, wenn die Blase zu diesem Zeitpunkt klein und schlecht dehnbar ist. In diesen Fällen ist eine simultane Blasenaugmentation und Stoma erforderlich [367]. Bei geringgradiger, rein belastungsabhängiger Stressinkontinenz kann eine Injektion von synthetischen Füllstoffen („*bulking agents*“) wie Dextranonomer/Hyaluronsäure oder Polyacrylat/Polyalkohol/Copolymer am Blasenhalshals erwogen werden. Abhängig vom Lokalbefund und der lokalen Vernarbung sind meist mehrere Injektionen nötig. Die Erfolgsraten liegen in erfahrenen Händen um etwa 60 % in einer Nachbeobachtungszeit von bis zu sieben Jahren [368].

Langzeitdaten zeigen, dass bis zum Alter von 18 Jahren 88,5 % der Betroffenen eine Blasenhalstherapie bekommen hatten. Die Wahrscheinlichkeit zudem augmentiert werden zu müssen, nimmt mit dem Lebensalter deutlich zu, und beträgt 14,9 % im Alter von fünf Jahren, 50,7 % im Alter von zehn Jahren und 70,1 % im Alter von 18 Jahren [369].

Da Patient*innen nach Rezidivblasenhalstherapie in bis zu 40 % weiterhin inkontinent bleiben können, ist der Blasenhalstherapieverschluss eine Option [362]. Den signifikant höheren Harnkontinenzraten nach Blasenhalstherapieverschluss [249, 251] stehen jedoch die unabdingbare Abhängigkeit der Blasenentleerung über das katheterisierbare Stoma und die in der Literatur beschriebene hohe Rate an erektiler und ejakulatorischer Dysfunktion gegenüber (Hernandez-Martin, Lopez-Pereira 2015). Im Langzeitverlauf nach Blasenhalstherapieverschluss hatten zwei von neun erwachsenen Patienten im mittleren Alter von 21 Jahren (Spanne: 13–32 Jahre) in 22,2 % eine milde bis mäßige erektile und in 44,4 % eine ejakulatorische Dysfunktion. Die Daten wurden mit einem validierten Bogen erfasst (Internationaler Index der erektilen Funktion, IIEF) [250]. Andere Autoren indizieren eine Blasenhalstherapie/-verschluss mit Augmentation und Stoma ab einer Blasenkapazität von 85 ml und einer vernarbten Urethra bzw. Blasenhalstherapie, da ein weiteres Blasenwachstum nicht mehr zu erwarten ist [365]. Weitere Kritikpunkte des alleinigen Blasenhalstherapieverschlusses sind das Rupturrisiko der Blase und eine mögliche Verschlechterung des oberen

Harntraktes in Folge. Dies konnte in der Studie von Nguyen et al. 2003 nicht bewiesen werden, zudem blieben die Blasen urodynamisch stabil. Da jedoch nach Blasenhalverschluss dreiviertel der Patient*innen über das Stoma eine Leckage aufwiesen, augmentierten die Autor*innen alle Patient*innen zeitgleich [364]. In einer Studie nach Blasenhalverschluss, Augmentation und Anlage eines Stomas eines gemischten Krankengutes wurde nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median 69 Monaten (Spanne: 16–250 Monaten) das mittlere Katheterisierungsintervall mit fünf Stunden (Spanne: 3–24 Stunden) angegeben, 96 % der Patienten waren tagsüber, 89 % nachts über das Stoma trocken. Kein*e Patient*in verlor Urin über die Urethra [251].

In der Gesamtkohorte aus Baltimore wurden 43 Patient*innen (9,9 %) im Alter von 7,5 Jahren (Spanne: 5,1–9,1) mit einer Blasenhalrekonstruktion, einer Blasenaugmentation und einem katheterisierbaren Stoma versorgt. 97 der 432 Patient*innen (23,3 %) bekamen einen Blasenhalverschluss mit katheterisierbarem Stoma im Alter von 8,3 Jahren (Spanne: 6,4–11,6). Leider bleiben die Autor*innen unklar, wie diese Indikation gestellt worden war [357]. Denkbar ist, dass bei ausreichender Kapazität die Eltern eine sichere und definitive Kontinenzlösung angestrebt haben. Durch den Blasenhalverschluss mit katheterisierbarem Stoma waren nahezu alle Patient*innen kontinent (124 von 133; 93 %, 95 % KI 87–97) [357]. Im Verlauf waren am Ende der Nachbeobachtung 40 % der Patient*innen mit einem Blasenhalverschluss mit katheterisierbarem Stoma versorgt. Da 95,4 % dieser Patient*innen im Verlauf eine Blasenaugmentation benötigten, liegt der Schluss nahe, dass es Sinn machen würde, diese gleich simultan mit anzulegen. Wichtig nach Blasenhalverschluss ist auch, dass in 19,7 % ein bis vier Stomarevisionen nötig wurden, was die Wichtigkeit der Patient*innencompliance für einen erfolgreichen Verlauf betont [357]. Daher ist bereits präoperativ auf eine sorgfältige Patient*innenselektion und eine kompetente Unterstützung der Patient*innen Wert zu legen [370]. Ziel ist es zudem, dem Patient*innen nicht mehrere vorhersehbare Eingriffe in Folge zuzumuten. In einer kleinen Kohorte von Kibar et al. wurden bei Kindern älter als fünf Jahren im Durchschnitt 3,06 Eingriffe durchgeführt, um bei 81,3 % der Patienten Kontinenz zu erreichen [365].

Andere Autoren konstatieren, wenngleich sie in der Publikation keine dezidierten urodynamischen Daten zur Entscheidungsfindung in einem unklaren Kollektiv vor Blasenhalplastik bzw. Blasenhalverschluss mit oder ohne Augmentation zur Etablierung des Kontinenzkonzeptes angeben, dass eine urodynamische Evaluation der Schlüssel zum Erfolg bei Kontinenzoperationen sei und das Risiko für vermeidbare Re-Interventionen vermindere [249]. In dieser Klinik bekamen alle Patient*innen vor Blasenhalprozeduren eine Urodynamik. Patient*innen mit einer niedrigen Compliance oder einer detrusoralen Hyperreflexie, die auf eine anticholinerge Therapie nicht adäquat ansprechen, erhielten simultan eine Blasenaugmentation. Die hier publizierte Rate an sekundären Augmentationen bei im Verlauf kompromittiertem oberem Harntrakt von 14,6 % spricht unabhängig von der Ätiologie der Blasenfunktionsproblematik für ein adäquates angepasstes patientenzentriertes Vorgehen [249].

11.5 Sekundäre Harnableitung

11.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach als nicht erfolgreich eingeschätzter Rekonstruktion des unteren Harntrakts soll eine Harnableitung diskutiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

11.11	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ob die stillgelegte ehemals ekstrophe Blase entfernt werden sollte, kann anhand der vorhandenen Literatur nicht beantwortet werden. Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen über das potentielle Risiko eines Blasen Tumors aufgeklärt werden. Auswirkungen einer partiellen Zystektomie wie das Risiko des Uterusprolapses oder von Ejakulations- oder Potenzstörungen sollen erörtert werden.
	Konsensstärke: 100 %

11.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Ob und in welchen Intervallen stillgelegte Blasen bzw. in situ verbleibende Receptabula (Samentaschen) zystoskopiert werden sollen, ist anhand der vorliegenden Literatur nicht zu beantworten. Bei Symptomen sollen stillgelegte ekstrophe Blasen zystoskopisch und/oder mittels Bildgebung abgeklärt werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 11.10

Nach fehlgeschlagener Rekonstruktion des unteren Harntraktes mit Harninkontinenz, Fibrose der Blase und irreversiblen Schäden am oberen Harntrakt kommt eine sekundäre Harnableitung zum Einsatz [371, 372]. Je nach Alter der Betroffenen stehen der Schutz des oberen Harntraktes oder der Wunsch nach Kontinenz und unversehrtem Körperbild im Vordergrund. Auch beim BEEK müssen die individuellen Fähigkeiten und Ressourcen des Betroffenen betrachtet werden. Bei erheblich eingeschränkter Nierenleistung kommt oft nur die Anlage eines konsequenten Niederdruckreservoirs, in Form eines Konduits in Frage. Die Anlage eines Kolon-Konduits mit der Option der späteren Konversion in eine kontinente Harnableitung ist aufgrund der geringeren Komplikationsrate bei Kindern der Vorzug vor dem Ileum-Konduit zu geben. Einfache Ureterokutaneostomien sind komplikationsträchtig und sind nur in Ausnahmefällen, wenn kein Darm ausgeschaltet werden kann, eine

Möglichkeit. Ist die Nierenfunktion normal, ist eine kontinente heterotope Harnableitung mittels Ileocoecalpouch möglich. In Ausnahmefällen ist bei kompetentem Analsphinkter und ausreichend langen Ureteren auch ein Sigma-Rektum-Pouch denkbar, jedoch sind die möglichen Langzeitkomplikationen der Familie bzw. dem Betroffenen ausführlich darzulegen [373, 374] (siehe auch [8.1.2 Primäre Harnableitung](#) und Hintergrundinformationen zu 8.16). Sind die Ureteren verdickt und fibrosiert können sie trotzdem vergleichsweise sicher nach der Technik von Abol Enein („serous-lined extramural tunnel“) implantiert werden [374].

Hintergrundinformationen zu 11.11 bis 11.12

Das Management der nach Harnableitung stillgelegten ekstrophen Blasen ist unklar. Kürzlich zeigte eine systematische USA-weite Befragung von Erwachsenen im Alter von 31,5 Jahren (Spanne: 25,9-45,9) nach Blasenrekonstruktionen und teilweiser Inkorporation von Darmanteilen im Erwachsenenalter Blasenkarzinome in 1,7 % [375]. Historische Fallserien fanden bei harnabgeleiteten Patient*innen (n=61) in 6,6 % (n=4) aggressive maligne Tumore der Blase bzw. des Blasenrestes. Drei Patient*innen im Alter von 28, 34 und 46 Jahren verstarben am Tumor im Blasenrest (Smeulders and Woodhouse 2001). Alle Patient*innen hatten einen späten Verschluss im Alter von zwei bis fünf Jahren; bei allen war die ekstrophe Blase oberhalb der Prostata entfernt worden [376]. Vorsorgezystoskopien waren nicht durchgeführt worden, die Patient*innen wurden durch Makrohämaturie oder bereits erfolgter Metastasenbildung klinisch auffällig [376]. Andere bekannte Komplikationen wie Blasenschmerzen oder -empyem traten hier nicht auf.

Ob nach Zystektomie bei weiblichen Betroffenen mit BEEK das schon aufgrund der Beckenbodenanomalie inherente Risiko des Uterusprolapses weiter erhöht ist, ist in der Literatur nicht berichtet. Nach Zystektomie bei Frauen ohne BEEK im höheren Lebensalter beträgt das Prolapsrisiko innerhalb von zwei Jahren 4,5 % [377].

Beim BEEK ist die Ejakulation nur bei anatomiegerechter Resektion der Blase und bei in der posterioren Urethra gelegenen Colliculus gewährleistet. Beeinträchtigungen der erektilen Funktion und Ejakulationen sind nach subtotaler Zystektomie denkbar und in nicht unerheblichem Ausmaß beschrieben [250, 251].

Sowohl nach kontinenter als auch inkontinenter Harnableitung mit Ausschalten von Darmsegmenten sind Beeinträchtigungen der Darmfunktion beschrieben. Ob diese über diejenigen bei Rekonstruktion der ekstrophe Blase mit Darmanteilen im Sinne einer Augmentation hinausgehen, ist fraglich. Das Ausschalten von Darmanteilen, hier vorrangig Ileum oder der Ileocoecalregion, kann Veränderungen der Stuhlqualität in Hinblick auf Stuhlfrequenz und Stuhlkonsistenz nach sich ziehen. Jedoch zeigten sich im Erwachsenenalter keine Unterschiede in Hinblick auf neu auftretende Stuhlinkontinenzereignisse [378]. Stuhlinkontinenz wird nach analen Harnableitungen im Erwachsenenalter mit 96 % und für den katheterisierbaren Mainz-I Pouch mit 97 % angegeben

[371]. Die im Alter zunehmend veränderte Darmfunktion inklusive der Stuhlkontinenzsituation ist in Hinblick auf die Lebensqualität der Menschen mit Blasenektrophie weder nach Harnableitungen noch Inkorporation von Darmbestandteilen in die rekonstruierte Blase untersucht [379].

12. Langzeitoutcome

Das Langzeitoutcome ist ein wesentlicher Bestandteil der Transition. Diese beschreibt einen zeitlich nicht definierten Prozess eines Betroffenen, der mit einer kongenitalen Fehlbildung geboren wurde und von der Kinder- zur Jugend- in die Erwachsenenmedizin überführt wird. Folgerichtig beschreibt Transition einen zielgerichteten und auch geplanten Vorgang, der medizinische, psychosoziale und edukative Bedürfnisse von Adoleszenten mit chronischen physischen und medizinischen Konditionen beinhaltet [380]. Dabei wird Transition in jedem Gesundheitssystem Europas unterschiedlich adressiert. In Deutschland wechseln Kinder aus der Kindermedizin mit einem ganzheitlich-edukativen sozialen und organisatorischen Support in die Erwachsenen-Medizin, die organzentriert bzw. fachspezifisch aufgestellt ist und wenig personelle und zeitliche Ressourcen aufweist. Transition rückt heute als Thema immer mehr ins öffentliche Bewusstsein, da viele Menschen mit seltenen Erkrankungen im Erwachsenenalter ankommen sind und nun adäquat versorgt werden müssen. Zudem ist durch den Zusammenschluss einzelner Interessenverbände ein relevanter Einfluss auf die Gesellschaft und Politik entstanden. Seltene Erkrankungen, wie der BEEK, werden öffentlich besser wahrgenommen und es gibt auch politische Bemühungen, die medizinische Versorgung durch transparente Fallzahldiskussionen sowie umfassend strukturierte Weiterbetreuungsstellen zu verbessern. In Deutschland sind dezidierte Transitionsprogramme mit strukturierter Überleitung für die Blasenektrophie schwierig zu finden. Fachärzt*innen für Urologie behandeln „ihre“ Patient*innen weiter. Kinderchirurg*innen müssen Betroffene zum 16., spätestens zum 21. Geburtstag mit entsprechender Genehmigung in die Erwachsenenmedizin weiterleiten. Wie bei anderen Fehlbildungen/Erkrankungen bleibt ein Großteil der Patient*innen bei den behandelnden Kinderurolog*innen, der idealerweise als Urolog*in auch Erwachsene versorgen kann und interdisziplinär mit anderen Fachdisziplinen (z. B. Gynäkologie, Andrologie, Sexualmedizin, Psychologie, Orthopädie usw.) zusammenarbeitet. Hierfür müssen zukünftig verlässliche Strukturen geschaffen werden. Idealerweise werden alle medizinischen Aspekte abgedeckt, wie Blasen- und Genitalfunktion, Fertilität, Schwangerschaft, psychosoziales und psychosexuelles Wohlbefinden. Dennoch geht Transition beim BEEK weit über eine fachlich fundierte formale medizinische Versorgung hinaus. Neben Routinesprechstunden sind individuelle Schulungen mit Krankheitslehre, Körperlehre über Pubertät, Sexualität, Fertilität, Konzeption und Schwangerschaft sowie Therapielehre über Adhärenz, Komplikationen, Medikamente, Nebenwirkungen sowie Organisation der Termine von Nöten [381]. Dabei sind drei bis vier gemeinsame oder Backup-Vorstellungen anzustreben, bis eine erfolgreiche Weiterbetreuung durch den/die Erwachsenenärzt*in gewährleistet ist. In Deutschland gibt es eine Transitionsmedizinische Gesellschaft, die u. a. Trainingsprogramme zum Transitionstrainer*in mit genau diesen zusätzlichen Inhalten anbietet (<https://transitionsmedizin.de>). Die Begleitung Jugendlicher in die Erwachsenenmedizin erfordert spezifische Kenntnisse wie Transitionsschulungen, geschultes Personal, hohen Beratungsbedarf und ein interdisziplinäres Management sowie darüber hinaus Forschung in Zusammenarbeit mit Selbsthilfegruppen und Betroffenen. Im Folgendem

werden sämtlich medizinische Langzeitaspekte der Transition dargestellt, die idealerweise in einer Hand im Zentrum abgebildet werden.

12.1 Oberer Harntrakt/Nephrologische Aspekte

12.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die bilaterale Ureterneuimplantation sollte bei der Primäroperation der Blasenektrophie in Betracht gezogen werden, um den oberen Harntrakt zu schützen.
Evidenzlevel 3	Quellen: [158, 382, 383]
	Konsensstärke: 100 %

12.2	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Einstufige Operationsverfahren des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes haben in der frühen postoperativen Phase mehr Komplikationen als mehrstufige Verfahren. Diese sind nicht mit unterschiedlichen Langzeitkomplikationsraten des oberen Harntraktes assoziiert.
	Quellen: [104, 118]
	Konsensstärke: 100 %

12.3	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Nierenfunktion soll bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex jährlich bis zur dritten Lebensdekade bestimmt werden. Bei stabilen Verhältnissen kann das Untersuchungsintervall prolongiert werden.
Evidenzlevel 3	Quellen: [104, 384]
	Konsensstärke: 100 %

12.4	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Falle einer eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate) bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll eine Vorstellung in der (Kinder-) Nephrologie erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

12.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Pyelonephritiden sind ein Risiko für den Verlust der Nierenfunktion. Bei Verdacht auf eine Pyelonephritis soll eine sofortige Diagnostik erfolgen und antibiotisch therapiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

12.6	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Neben dem weiblichen Geschlecht stellen eine infravesikale Obstruktion und ein dilatierender Reflux nach dem Primärverschluss Risikofaktoren für Pyelonephritiden dar.
	Quelle: [178]
	Konsensstärke: 100 %

12.7	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Sonographische Kontrollen der Nieren und ableitenden Harnwege bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen bis zur dritten Lebensdekade jährlich erfolgen, um eine Harntransportstörung oder Urolithiasis rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln. Bei stabilen Verhältnissen kann das Untersuchungsintervall prolongiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.1 bis 12.2

Pyelonephritiden mit daraus folgender Narbenbildung sind ein häufiges Problem (22-50 %) nach Verschluss der Blasenplatte [158, 176, 385-388]. Zu der Frage welchen Einfluss die Rekonstruktionstechnik auf den oberen Harntrakt hat, konnten vier Studien identifiziert werden [158, 382, 383, 389]. Zu einem wurde die Frage des Outcomes der bilateralen Ureterneuimplantation (BUR) während der CPRE untersucht. Die Technik der bilateralen cephalotrigonalen Re-Implantation wurde erstmals 1988 von Montagni beschrieben [389] und Braga

et al. konnten 2010 zeigen, dass in ihrer Patient*innengruppe, die bereits in der ersten Lebenswoche operiert wurden, 7-fach seltener fieberhafte Harnwegsinfektionen ($p=0,01$), signifikant weniger und geringere Hydronephrosen ($p=0,05$) und keinen vesikoureteralen Reflux (VUR) ($p=0,004$) aufwiesen, im Vergleich zu der Gruppe, die ohne gleichzeitiger Re-Implantation operiert wurden, wenn dies technisch möglich war [158].

Das BUR-CPRE die Inzidenz und den Grad des Refluxes verringert, bestätigte auch eine retrospektive Multizenterstudie 2021, wobei keine Aussage zur Signifikanz gemacht werden konnte [382]. Dies wurde im Vergleich zu Braga et al. damit erklärt, dass die Betroffenen mit BEEK zum Operationszeitpunkt deutlich älter waren, nämlich 1,1 Jahre im Durchschnitt. Es wurde zusätzlich der Einfluss auf die Blasenkapazität untersucht und es zeigte sich, dass die Blasenkapazität nach vier Jahren signifikant erhöht ist, im Vergleich zu der Gruppe, die nicht primär implantiert wurde [382].

Eine weitere Multizenterstudie belegt 2022 die Reduzierung der Inzidenz des Refluxes, der Anzahl der refluxiven Einheiten und die Notwendigkeit weiterer antirefluxiver Operationen durch die BUR-CPRE. Es zeigte sich ein Trend das besonders bei männlichen Betroffenen mit BEEK weniger Pyelonephritiden auftraten. Das weibliche Geschlecht ist in dieser Studie ein signifikant unabhängiger Prädiktor für rezurrente Pyelonephritiden, unabhängig vom Refluxstatus [383].

Eine spanische Gruppe zeigt, dass in ihrem Patientenkollektiv die zeitlich verzögerte komplette primäre Rekonstruktion des Blasenekstrophie-Epispadiekomplex um den 57. Lebensstag ($n=6$) sicher, ohne vermehrten Komplikationen im Vergleich zum frühzeitigen mehrzeitigen Verfahren nach 24 Stunden ($n=13$), durchführbar ist. Die Rate der wiederholten Harnwegsinfekte ist in der später operierten Gruppe mit 50 % höher im Vergleich zu der früh operierten Gruppe mit 38 %, Hydronephrosen traten in der späteren Gruppe in 50 % auf, waren aber in 67 % transient [118].

Eine Kohortenstudie aus Deutschland aus 2020 untersucht die Behandlungsstrategien (einzeitige und mehrzeitige Verfahren) und das postoperative Management in Bezug auf das Outcome und Komplikationen. In der prospektiven Kohorte fand sich im kurzfristigen Verlauf nach einzeitigen Verfahren signifikant mehr Komplikationen, wie Dilatation der Harnwege und Harnwegsinfektionen, im Langzeitverlauf zeigte sich bei 91 % in beiden Gruppen keine Einschränkung der Nierenfunktion. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Augmentationsrate und Anlage von Stomata [104].

Nierenfunktion

Hintergrundinformationen zu 12.3 und 12.4

Systematische Langzeitdaten über den Verlauf der Nierenfunktion (in der Regel mittels Serumkreatinin bestimmt) liegen bei Betroffenen mit Blasenekstrophie kaum vor. Meist wurde die Nierenfunktion in nur kleinen Fallzahlen (neun

Studien mit durchschnittlich 42 Betroffene mit BEEK; Spanne: 16-60 Betroffene) monozentrisch und retrospektiv erfasst [104, 176, 351, 384, 386, 388, 390-392]. Prospektive Langzeitdaten über die Nierenfunktion bei Blasenektrophie gibt es keine. In der prospektiven German CURE-Net Studie von 2020 (n=32 Betroffene mit BEEK, Durchschnittsalter: drei Monate) wurde die Nierenfunktion postoperativ bestimmt und in keinem Fall als reduziert nach der Rekonstruktions-Operation angegeben [104]. In retrospektiven Analysen zeigen sich starke Schwankungen in der Häufigkeit einer Niereninsuffizienz, was durch einen Selektionsbias bedingt sein könnte. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren wird die Häufigkeit einer Niereninsuffizienz bei BEEK mit 3-19 % angegeben [104, 176, 384, 391] nach 20 Jahren mit 6-13 % [351, 388, 392] nach 30 Jahren mit 43 % [386] und nach 50 Jahren mit 28 % [390]. Die Nierenfunktion wurde in diesen Studien meist mittels Serum-Kreatinin ermittelt, eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde nur zum Teil berechnet [384, 386, 388, 390, 391]. Nur selten wurden Angaben über eine arterielle Hypertonie oder eine Mikroalbuminurie/Proteinurie gemacht [390, 391]. Alle Betroffenen mit Blasenektrophie haben zur Geburt, wenn keine renalen Fehlbildungen vorliegen, eine normale Nierenfunktion [386]. Der Zeitpunkt des initialen GFR-Verlustes kann nach der aktuellen Datenlage nicht angegeben werden. Ursächlich für den Verlust der Nierenfunktion sind die im Verlauf wiederholt erforderlichen operativen Eingriffe mit der Entwicklung einer Hydronephrose, einer Nephrolithiasis, dem Auftreten von Blasensteinen und Blasenentleerungsstörungen und vor allem das Auftreten rezidivierender Pyelonephritiden, die meist VUR assoziiert zum Nierenfunktionsverlust führen. In einer retrospektiven monozentrischen Analyse von 16 erwachsenen Betroffenen mit BEEK (Alter 18-57 Jahre, Durchschnittsalter 30 Jahre), die sich zwischen 2001 und 2020 in der Urologie in Chicago vorstellten, wurde bei sieben von 16 Betroffenen (43 %) eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium II (GFR <90) und höher festgestellt [386]. In der Schweizer Kohorte von 25 Betroffenen nach Ureterosigmoidostomie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Jahren hatten vier von 21 eine Niereninsuffizienz mit einer durchschnittlichen eGFR von 38 ml/min/1,73 und zwei Betroffene waren bereits nierentransplantiert. Nur bei 60 % der Betroffenen war die Nierenfunktion gemessen am Kreatininwert normal [390]. Nach einer Nachbeobachtungszeit im Median von vier Jahren hatten 19 % der Betroffenen mit Blasenektrophie (14/60) eine GFR <90 ml/min/1,73 und waren damit nierensuffizient [391]. Signifikante Differenzen bezüglich der Nierenfunktion konnten zwischen kontinenten und inkontinenten Betroffenen mit BEEK in einer retrospektiven Analyse von 48 Betroffenen mit BEEK (mediane Nachbeobachtungszeit von 18 Jahre) nicht nachgewiesen werden [388]. Das männliche Geschlecht war mit einer schlechteren Nierenfunktion im Verlauf assoziiert [384].

Nierenbeckenerweiterung

Hydronephrosen sind ein häufiger Befund nach operativen Eingriffen (primäre Rekonstruktion/primäre Harnableitung) bei Blasenektrophie. Sie werden mit einer Häufigkeit von 70-80 % direkt nach dem operativen Eingriff angegeben

und variieren in der Nachbeobachtung zwischen 6-50 % [176, 384]. Oft werden sie als transient beschrieben, zeitliche Verläufe und mögliche Einflussfaktoren für deren Resolution wurden jedoch nicht dargelegt. In einer prospektiven Studie aus Boston fand sich nach medianer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach primärer CPRE bei sieben von 32 Betroffenen mit BEEK eine milde bis moderate Hydronephrose [393]. In einer retrospektiven Analyse von 30 Betroffenen mit BEEK nach CPRE mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von fast zehn Jahren zeigten 53 % der Betroffenen eine Hydronephrose [384]. Mouriquand et al. fanden bei 76 Betroffenen mit BEEK mit einer Langzeitbeobachtung (elf Jahre) nach primärer abgestufter Rekonstruktion bei 21 Betroffenen eine Dilatation des oberen Harntraktes. Mouriquand et al. 2003 detektierten eine insuffiziente Blasenentleerung als Risikofaktor in ihrem Konzept und konstatierten eine passive statische Blasenauflastungsobstruktion nach Blasenhaloplastik nach Young-Dees-Leadbetter modifiziert nach Mollard als ursächlich [323]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwölf Jahren war in einer kanadischen Studie die Hydronephrose bei 32 % der Betroffenen mit BEEK nach kontinenzschaffender Rekonstruktion inklusive Blasenhaluschirurgie, Augmentation und Anlage von Stomatas nachweisbar [176]. Die chirurgische Methode – Blasenhaloplastik- oder -verschluss - war nicht prädiktiv für Narben- oder Hydronephrosebildung. In einer Analyse von 16 erwachsenen Betroffenen mit BEEK, die durchschnittlich 30 Jahre alt waren, hatten sieben von 16 Betroffenen eine Hydronephrose entweder unilateral bei 6 % oder bilateral bei 25 % [386]. In einer retrospektiven Analyse aus Zürich von 25 Betroffenen mit BEEK (primäre anale Harnableitung) mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 50 Jahren lag die Häufigkeit einer Hydronephrose bei 19 % [390]. Ähnliches zeigte sich in der Studie aus Boston, die 94 Betroffene mit BEEK mit Zustand nach primärer analer Harnableitung (Anlage der Ureterosigmoidostomie zwischen 1931 und 1968) untersuchte: Acht Kinder starben infolge eines Nierenversagens, bei 18 erfolgte die Umwandlung in ein Ileum-Konduit. Bei 51 von 70 Betroffenen mit einem Urogramm nach Harnableitung zeigte sich ein unauffälliger oberer Harntrakt [394]. Nach einer kontinenten analen Harnableitung (Boyce-Vest-Operation) zeigten 24 Betroffene mit BEEK mit einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 22 Jahren (3-32 Jahre) keine wesentliche Veränderung des oberen Harntraktes in den regelmäßig durchgeführten Urogrammen, was sicherlich mit der Methode der Ureterimplantation in Zusammenhang zu bringen ist [395].

Harnwegsinfektionen/Pyelonephritiden

Hintergrundinformationen zu 12.5 bis 12.6

Rezidivierende Harnwegsinfektionen (HWI) sind eine häufige Komplikation bei Betroffenen mit BEEK. In den retrospektiven Analysen werden Harnwegsinfektionen mit einer Häufigkeit von 30-80 % bei BEEK angegeben. In einer Fragebogenauswertung von 50 erwachsenen Betroffenen (Durchschnittsalter 31 Jahre) mit BEEK berichten 64 % über rezidivierende HWI [385]. In einer retrospektiven monozentrischen Analyse von 16 erwachsenen Betroffenen mit BEEK (Alter 18-57 Jahre, Durchschnittsalter 30 Jahre), die sich zwischen 2001 und 2020 in der Urologie in Chicago vorstellten, gaben 56 % der Betroffenen mit BEEK rezidivierende Pyelonephritiden an [386]. Frauen mit

BEEK hatten trotz Kontinenz-erhaltender Operation und häufigerem sauberem Einmalkatheterismus über ein Mitrofanoff-Stoma in einer brasilianischen Kohorte mehr HWI (84 %) und Nierennarben (42 %) im Vergleich zu männlichen Betroffenen mit BEEK (HWI 42 %, Narben 37,5 %) [385]. Der Kontinenzstatus war dabei vergleichbar unter den Geschlechtern. Kontinente und nicht-kontinente Betroffene mit BEEK zeigten keine signifikante Differenz in der Häufigkeit von HWI und Nierennarben. Tendenziell gaben kontinente Betroffene mit BEEK weniger HWI (52 %) und Nierennarben (24 %) im Vergleich zu inkontinenten Betroffenen an (64 %, bzw. 36 %) [385]. Sinatti et al. gehen dagegen bei kontinenten Betroffene mit BEEK von einem höheren Risiko von Pyelonephritiden und Narben aus, die i. d. R. mit einem VUR assoziiert waren [388]. Borer et al. berichten über 22 % Nierennarben im DMSA-Scan bei 32 prospektiv verfolgten Betroffenen mit primärer Rekonstruktion, die meist VUR-assoziert auftraten. Der Entwicklung von Nierennarben, folgern die Autor*innen, könnte durch eine frühzeitige HWI-Therapie und VUR-Diagnostik/Therapie, durch eine frühzeitige Diagnose von Blasenentleerungsstörungen, sowie durch einen sauberen Einmalkatheterismus vorgebeugt werden [396]. Eine kanadische Studie zeigte bei 14 von 57 primär rekonstruierten Betroffenen mit BEEK Nierennarben im DSMA-Scan [176]. In einer älteren Langzeitstudie aus Schweden (Betroffene, die zwischen 1970-1989 geboren wurden) wurden radiologisch (DMSA-Szintigraphie bzw. Urogramm) bei neun von 49 Betroffenen mit primären Blasenverschluss, sowie bei sechs von elf primär harnabgeleiteten Betroffenen (8 x primäres refluxives Ileum-Konduit als inkontinente Harnableitung) Nierennarben nachgewiesen [397]. Daher verfolgen manche Kliniken protektive Strategien, wie Braga et al. 2010, die im Rahmen des CPRE die frühe Ureterreimplantation propagieren, um so einen VUR zu beseitigen (wenn dies aufgrund der Anatomie möglich ist) [158]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Gruppen um Borer, Canning und Mitchell, die bei 64 konsekutiv multizentrisch versorgten Betroffenen zeigen konnten, dass es bei den 15, bei denen eine Reimplantation der Ureteren technisch möglich war, zu weniger Pyelonephritiden im Verlauf kam [398].

Im abgestuften Konzept MRSE wurde die Häufigkeit der Refluxes und seine klinischen Auswirkungen wie HWI/Pyelonephritis sowie Nierenfunktionsverschlechterung bei 199 Betroffenen analysiert. 150 von 199 (75,4 %) zeigten einen Reflux, meist Grad II (38 %) und III (37,3 %). 11 % (n=22) benötigten vor der Blasenhaloplastik eine Ureterneuimplantation, hauptsächlich bei Pyelonephritis in 21,7 %, rezidivierenden HWI in 52,2 %, sich verschlechternder Hydronephrose in 8,7 % und eingeschränkter Nierenfunktion in 17,4 %. In der multivariaten Analyse zeigte sich in Hinblick auf die Notwendigkeit einer frühzeitigen Ureterimplantation die stattgehabte Osteotomie als protektiv, hingegen eine infravesikale Obstruktion, das weibliche Geschlecht und ein dilatierender Refluxgrad als signifikante Risikofaktoren. In der vorliegenden Kohorte nach MRSE waren 66 % der Betroffenen mit BEEK nach Blasenhaloplastik (n=115; 57,8 %) komplett kontinent. Diese Kontinenzrate war unabhängig von der vorher erfolgten Ureterneuimplantation (64,70 % vs. 66,32 %; p=0,90) [178].

Nephrolithiasis

Hintergrundinformationen zu 12.7

Nierensteinen werden bei Betroffenen mit BEEK in 26-69 % angegeben. Über eine Nephrolithiasis wird nur in vier von neun Studien zum nephrologischen Langzeitverlauf berichtet [385, 386, 390, 392]. In einer frühen Arbeit aus Baltimore fanden sich bei 77 von 530 Betroffenen mit BEEK Steine. Nur bei acht der Betroffenen waren die Steine im oberen Harntrakt lokalisiert; Weiße und Männer waren häufiger betroffen [294]. In der retrospektiven Analyse aus Chicago von 16 Betroffenen mit BEEK hatten 69 % im Durchschnittsalter von 30 Jahren eine Nephrolithiasis, 56 % vormalige Pyelonephritiden, bei 44 % wurden Blasensteine beobachtet [386]. In einer brasilianischen Studie gaben 58 % der erwachsenen Betroffenen mit BEEK eine Nephrolithiasis an [385]. In der Schweizer Kohorte von 25 Betroffenen mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Jahren wurden in über 40 % Nierensteine berichtet [390]. Die Analyse aus Barcelona von 19 Betroffenen mit BEEK zeigte im Alter von durchschnittlich 26 Jahren bei 26 % der Betroffenen das Auftreten einer Nephro- oder Urolithiasis [392]. Alle Autor*innen sind sich darin einig, dass zukünftig größere Multizenterstudien erforderlich sind, um Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nephrolithiasis zu identifizieren.

Mögliche Komplikationen nach Blasenaumentation oder Harnableitung

Vor allem in kontinenten Reservoirs aber auch inkontinenten Ableitungen kann es zu ableitungsspezifischen Komplikationen kommen [314]. Diese Komplikationen werden in der Leitlinie bewusst nicht dargestellt. Neben den operativen Komplikationen sind auch metabolische Komplikationen/Konsequenzen nach Inkorporation von Darmsegmenten in den Harntrakt möglich. Sie sind damit nicht krankheitsspezifisch [399]. In Hinblick auf das weitere Management wird auf die Leitlinien S2k Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie [400] und EAU Guideline Pediatric Urology (3.13. Management of neurogenic bladder und 3.13.4.6 Bladder augmentation) [401] verwiesen.

12.2 Blase/Kontinenz

12.8	Konsensbasiertes Statement
EK	Mittels der primären rekonstruktiven Verfahren kann aktuell bei maximal einem Viertel bis einem Fünftel der Betroffenen mit einer Blasenekstrophie langfristig eine willentliche Miktion via Urethra erreicht werden. Bei der reinen Epispadie ist die Rate deutlich höher (ca. 50 %).
	Konsensstärke: 100 %

12.9	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Blasenrekonstruktion soll auf eine suffiziente Blasenentleerung (Restharn kleiner 15 % der aktuellen Blasenkapazität) im Rahmen der Kontrolluntersuchungen geachtet werden.
	Konsensstärke: 100 %

12.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Verdacht auf einen erhöhten Blasendruck/verminderter Compliance der Blase soll eine urodynamische Evaluation bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex erfolgen und bei pathologischen Ergebnis entsprechend therapiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.8

Bei einer spanischen Nachbeobachtungsstudie mit neun Frauen, die bei inkontinenter Epispadie mit einer Blasenhaloplastik im durchschnittlichen Alter von drei Jahren (Spanne: 0,8-8 Jahre) versorgt wurden, erfolgte bei vier zusätzlich die Injektion von Silikonpartikel in den Blasenhal und bei einer Betroffenen der Blasenhalverschluss, Blasenaugmentation und Anlage eines kontinenten kutanen Stoma. Im durchschnittlichen Alter von 20,3 Jahren (Spanne: 5-39 Jahre) waren drei kontinent, fünf hatten eine milde und eine Betroffene eine moderate Stressinkontinenz [325].

In einer Langzeitstudie konnten 15 von 74 männlichen Betroffenen mit BEEK mit einer reinen Epispadie im medianen Alter von 29 Jahren (Spanne: 19-58 Jahre) kontaktiert werden. 14 hatten eine Blasenhaloplastik im Verlauf erhalten. Zehn Betroffene mit BEEK miktionieren via Harnröhre und waren kontinent, drei hatten ein kontinentes kutanes Stoma und zwei waren inkontinent [402]. In einer weiteren Studie mit 30 männlichen Betroffenen mit einer reinen Epispadie (24 penopubisch, sechs penil) hatten 26 (86 %) nach einer medianen Nachbeobachtung von 18,5 Jahren (Spanne: 15-27 Jahre) weitere chirurgische Eingriffe zur Verbesserung der Kontinenz. Beim letzten Nachbeobachtungszeitpunkt waren 50 % der Betroffenen kontinent und konnten durch die Harnröhre miktionieren, neun hatten eine Stressinkontinenz und sechs haben ein kontinentes kutanes Stoma [403]. Von 24 Betroffenen mit Epispadie sind nach Blasenhaloplastik in einer französischen Serie sieben Betroffene Tag und Nacht kontinent, sechs von 24 sind >3 Stunden kontinent, vier führen den Katheterismus über ein kontinentes kutanes Stoma durch. Sieben von 17 männlichen und sechs von acht weiblichen Patientinnen hatten nach Ansicht der Autor*innen eine zufriedenstellende Kontinenz [323].

In einer Langzeitstudie aus Finnland (42 mit Ekstrophie und 23 mit Epispadie) hatten bei der letzten Nachbeobachtung 19 eine Blasenaugmentation. Im medianen Alter von 19 Jahren waren 11 von 38 (29 %) Betroffene mit klassischer Blasenekstrophie und 14 von 25 (56 %) mit einer Epispadie kontinent und konnten via Urethra miktionieren [404].

Eine Langzeitstudie mit 29 Betroffenen mit BEEK (25 Männer) mit einem medianen Alter von 21 Jahren (Interquartilsabstand: 20-27 Jahre) und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 260 (Interquartilsabstand: 241-328) Monaten zeigte, dass neun von 29 (31 %) ihre Blase durch die Harnröhre entleeren, 19 durch ein kontinentes Stoma und ein Betroffener hatte eine inkontinente Harnableitung. 24 von 29 sind tagsüber und 27 von 29 nachts kontinent [405]. Um diese hohe Kontinenzraten langfristig zu erreichen erfolgte bei 76 % der Betroffenen multiple Kontinenzoperationen [405].

In einer spanischen Studie konnten 19 von 33 Frauen im medianen Alter von 26 Jahren (Spanne: 18-50 Jahre) bzgl. ihrer Kontinenz und Sexualität befragt werden. Bei diesen Betroffenen erfolgten durchschnittlich 13 operative Interventionen (Spanne: 3-16). Drei Betroffene hatte eine primäre Zystektomie (2 x kontinente anale Harnableitung, 1 x Ureterokutaneostomie) und 16 eine primäre Blasenrekonstruktion. Bei 13 Betroffenen erfolgte eine Blasenaugmentation (4 x Ileum, 9 x Kolon) und 13 x ein kontinentes kutanes Stoma und 7 x ein Blasenhalverschluss. Zum Zeitpunkt der Befragung gaben fünf Betroffene eine milde und zwei eine moderate Inkontinenz an [330].

Im Rahmen einer Umfrage der brasilianischen Ekstrophie-Gruppe antworteten 50 erwachsene Betroffene im medianen Alter von 31 Jahren (Spanne: 19-50 Jahre). Zwei hatten eine primäre bzw. sekundäre kontinente anale Harnableitung (Ureterosigmoidostomie). Zwei Betroffene gaben an normal via Urethra zu miktionieren, 32 führen einen intermittierenden Katheterismus (30 über ein Stoma, zwei via Urethra) durch. Von den 48 Betroffenen ohne Harnableitung, gaben 21 (44 %) an komplett kontinent zu sein, 16 „sozial kontinent“ und 11 inkontinent. Ein Patient äußerte sich nicht zur Kontinenzsituation. Kontinente Betroffene hatten im Median 18, „sozial kontinente“ 13 und inkontinente im Median neun operative Eingriffe [406].

Im Rahmen einer anonymen Befragung gaben 11 von 17 erwachsenen Frauen zwischen 19 und 41 Jahre, die eine mehrzeitige Rekonstruktion hatten, an, inkontinent zu sein. Zwei Patientinnen hatten eine Harnableitung [407].

Nach einzeitiger Rekonstruktion waren nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,7 Jahren (3,9-22,3 Jahre) 12 von 30 Betroffenen (37 %) kontinent, zwei konnten nicht klassifiziert werden und 53 % waren inkontinent [408]. Eine systematische Übersichtsarbeit mit 236 Betroffenen aus elf Publikationen von zehn Institutionen zeigte, dass viele Betroffene weitere Eingriffe zum Erzielen einer Kontinenz benötigten. 33 Betroffene hatten eine Blasenhalplastik, sieben „*Bulking agents*“ Injektionen in den Blasenhal und sieben Betroffene hatten einen Blasenhalverschluss. 34 Betroffene

miktionieren willentlich und elf Betroffene sind kontinent nach primärer einzeitiger Rekonstruktion [108].

Nach primärem Blasenverschluss und Blasenhalplastik waren in einer französischen Serie zwei Betroffene komplett kontinent und führten einen intermittierenden Katheterismus via Urethra durch. 16 von 76 sind >3 Stunden kontinent und führen den Katheterismus über ein kontinentes kutanes Stoma durch. Insgesamt waren 36 von 76 Betroffene nach einer Blasenhalstrekonstruktion >3 Stunden am Tag kontinent und konnten via Urethra die Blase entleeren [323].

In einer Übersicht aus Baltimore waren suffiziente Daten zur Kontinenz bei 350 BEEK-Betroffenen vorhanden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,2 Jahre. 266 (76 %) waren bei dem letzten Nachbeobachtungszeitpunkt kontinent. 91 von 142 nach alleiniger Blasenhalstrekonstruktion (64 %); 38 von 62 (61 %) nach Blasenhalstrekonstruktion und Blasenaugmentation und 124 von 133 (93 %) nach Blasenverschluss und Anlage eines kontinenten katherisierbaren Stomas. 80 von 350 (23 %) miktionieren beim letzten Nachbeobachtungszeitpunkt über die Urethra [357].

Eine Erhebung im Rahmen von CURE-Net zeigte ein ähnliches Ergebnis. Fünf von 20 BEEK-Betroffenen gaben nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von acht Jahren nach einzeitiger Rekonstruktion an, kontinent zu sein, acht zeitweise, drei waren inkontinent und bei den übrigen vier fehlten die Daten [104]. In einer Studie aus Toronto/Kanada erfolgte bei 38 von 57 Betroffenen mit Blasenektrophie bzw. kloakaler Ektrophie und Blasenhalstrekonstruktion im Verlauf eine Blasenaugmentation und bei 27 erfolgte letztlich der Blasenverschluss. Von den 30 Betroffenen ohne Blasenverschluss waren 20 (67 %) bei der letzten Nachbeobachtung, welche im Mittel mit 11,7 Jahre stattfand, kontinent, weitere sieben waren >2 Stunden kontinent [176].

In einer ägyptischen Studie mit 33 Kindern, die eine kontinente anale Harnableitung im durchschnittlichen Alter von 5,4 Jahren (Spanne: 2-13 Jahre) erhalten hatten, waren alle tags und nachts kontinent und entleerten das Urin-Stuhlgemisch 3-5 x pro Tag [409].

In einer anonymen Umfrage bei 130 Frauen der amerikanischen „*Association for the Bladder Exstrophy Community*“ (A-BE-C) gaben nur 25 (19,2 %) an über die Urethra zu miktionieren, 15,4 % führen einen transurethralen Katheterismus und 47 % katherisieren sich über ein kutanes Stoma, 3 % haben einen suprapubischen Katheter, 8,5% ein inkontinentes Stoma und 105 eine andere Form der Harnableitung. Die meisten Frauen im medianen Alter von 30 Jahren gaben an nach im Median zehn operativen Eingriffen vollständig (49/128) bzw. fast vollständig (53/128) kontinent zu sein [410].

Die Studien zeigen, dass im Langzeitverlauf meist mittels teils multiple Eingriffe eine zufriedenstellende bis gute Kontinenzsituation erreicht werden kann (siehe auch [11.1 Kontinenzdefinition](#)).

Blasenperforation

Hintergrundinformationen zu 12.9 bis 12.10

Die Blasenperforation ist eine bekannte Komplikation nach Blasenaugmentation mit einer Inzidenz von bis zu 3 % [411]. Eine Studie aus vier Zentren in Frankreich und Australien berichtet über neun Betroffene mit BEEK und primärer Rekonstruktion im Säuglingsalter und einem Betroffenen im Alter von einem Jahr, die im Alter von elf Jahren (Spanne: 2-16 Jahre) eine spontane Blasenruptur nach abgestufter RSTM ohne Augmentation hatten. Sechs Betroffene miktionierten via Urethra, zwei miktionierten und führten unregelmäßig einen intermittierenden Katheterismus durch und ein Betroffener katheterisierte sich regelmäßig. Fünf von sechs hatten eine Reflux, zwei eine proximale Harnröhrenstriktur. Die zwei Betroffenen entleerten die Blase meist mit hohem Druck bzw. hatten hohe Restharmengen. Die Autor*innen schlussfolgern, dass bei Verdacht auf Blasenentleerungsstörung frühzeitig eine Urodynamik durchgeführt werden sollte, um die Betroffenen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für eine Blasenperforation haben [412]. In der Regel sind das auch die Betroffenen, die ein erhöhtes Risiko für den oberen Harntrakt haben.

12.3 Geschlechtsspezifische Besonderheiten

12.3.1 Nachsorge in Gynäkologie und Geburtshilfe

Gynäkologisch relevanter Hintergrund

Das Spektrum des BEEK beinhaltet verschieden stark ausgeprägte Fehlbildungen.

Der Introitus vaginae und Anus sind nach anterior verlagert, Klitoris und Mons pubis sind komplett gespalten. Die Scheide ist kürzer, verläuft waagrecht, ist aber normal breit. Bei bis zu 2/3 der Betroffenen besteht eine Introitusenge. Uterus und Adnexen sind meist normal angelegt, die Cervix mündet relativ weit vorne an der Scheidenvorderwand [168]. Vaginale Septen, Uterus bicornis oder didelphys wurden beschrieben, aber ihre Inzidenz wird in der Literatur nicht angegeben [413] (siehe auch [2. Definition und Klassifikation der Phänotypen](#)).

Eine finnische Studie zeigte, dass sich Frauen mit BEEK mit ihrem Geschlecht identifizieren und ähnlich hohe Scores erreichten, wie eine altersgematchte Kontrollgruppe. Weder die exakte Diagnose (Ekstrophie/Epispadie) noch das Aussehen des äußeren Genitales hatte einen Einfluss auf die Geschlechtsidentität bzw. Geschlechtsrolle. Eine Geschlechtsdysphorie wurde nicht angegeben [414].

12.3.1.1 Äußeres Genitale

12.11	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Rekonstruktion des äußeren weiblichen Genitales von Betroffenen mit Blasenekstrophie-Epispadie Komplex ist eine ästhetisch anspruchsvolle Operation und soll von mit dem Blasenekstrophie-Epispadie Komplex erfahrenen Chirurg*innen durchgeführt werden. Die Operateur*innen sollen

12.11	Konsensbasierte Empfehlung
	den Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex langfristig für Beratung und Nachsorge zur Verfügung stehen oder für eine Transition sorgen.
	Konsensstärke: 100 %

12.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine Introitusplastik sollte bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nach der Pubertät und bei klinischen Symptomen durchgeführt werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.11 bis 12.12

Die Korrektur des äußeren Genitale beinhaltet die Rekonstruktion der Mons pubis mit Vereinigung der gespaltenen Klitoris und die Rekonstruktion der kleinen Schamlippen [415]. Auf die routinemäßige Erweiterung eines engen Introitus vaginae sollte primär zugunsten einer, wenn überhaupt notwendigen, späteren Rekonstruktion verzichtet werden [183]. Voraussetzung ist, dass ein freier Sekretabfluss gewährleistet ist. In letzterem Fall ist die Introitusplastik nur indiziert, wenn Symptome (z. B. Schmerzen beim Geschlechtsverkehr, Unmöglichkeit eines penetrativen Geschlechtsverkehrs bzw. Einführen eines Tampons) bestehen.

In einem narrativen Review von Grady et al. hatten 2/3 der Betroffenen mit BEEK in der Literatur eine Introitusplastik erhalten [413]. Dies bestätigte eine aktuelle Umfrage der amerikanischen A-BE-C, in der 74 von 130 Frauen (56,9 %) angaben, dass bei ihnen eine operative Korrektur des äußeren Genitales nötig war, damit ein Tampon eingeführt werden konnte bzw. penetrativer Geschlechtsverkehr möglich war [410].

In einer retrospektiven Studie mit 83 Betroffenen mit BEEK nahmen 34 an einer Befragung teil, davon hatten 24 eine klassische Blasenektrophie. Bei 51 der Betroffenen mit klassischer Blasenektrophie war ein primärer Rekonstruktionsversuch unternommen worden, wobei der Versuch bei 18 scheiterte, 15 unterzogen sich einem zweiten Versuch, drei erhielten eine Harnableitung mittels Ileum-Konduit oder analer Harnableitung. Eine Blasenrekonstruktion erfolgte bei 35, 27 benötigten später eine Blasenaugmentation oder sekundäre Harnableitung. Eine zusätzliche Genitalrekonstruktion (Vaginoplastik, Episiotomie, Monsplastik o. ä.) war in 41 Fällen nötig. Von den 16 der an der Befragung teilnehmenden Betroffenen mit klassischer Blasenektrophie waren zehn zufrieden mit der genitalen Rekonstruktion, fünf unzufrieden und eine ambivalent [24].

In einer deutschen Studie, die 42 Betroffene einschloss, waren 16 von 17 der >18-Jährigen mit dem kosmetischen Ergebnis der Rekonstruktion des äußeren Genitales und der Vagina zufrieden [416]. Dies wird auch durch eine amerikanische Studie bestätigt, wo 23 von 26 Betroffenen mit dem kosmetischen Ergebnis zufrieden waren. Die Gruppe führte neben Vaginalplastiken, Labioplastiken und Puboplastiken vor allem sekundäre Klitoroplastiken der bifiden Klitoris durch. Allerdings kam es bei drei Betroffenen zu einer partiellen Atrophie der Klitoris [417]. Die semiquantitative Beurteilung der Chirurg*innen fiel insgesamt schlechter aus als die der Eltern bzw. älteren Betroffenen selbst.

Die Genitalrekonstruktion bei Frauen mit BEEK ist in keinem Fall trivial, bei fehlender anatomiegerechter Rekonstruktion bzw. durch ausgeprägte Narbenbildung kann es zu unbefriedigenden kosmetischen Ergebnissen kommen [24]. Daher erscheint es dringend notwendig, die teilweise komplexen Eingriffe von auf dem Gebiet der BEEK erfahrenen Chirurg*innen und im interdisziplinären Team durchzuführen.

12.3.1.2 Ovarialzysten

12.13	Konsensbasiertes Statement
EK	Ovarialzysten und Pseudoperitonealzysten werden nach komplexen rekonstruktiven Operationen vor allem ab dem Pubertätsalter beobachtet und sollten bei Symptomatik individuell therapiert werden.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.13

Das Auftreten von Ovarialzysten nach komplexen rekonstruktiven Therapien wird in der klinischen Routine häufiger beobachtet. Literatur liegt zu diesem Thema nur wenig vor, meist handelt es sich um Betroffene mit einer kloakalen Ekstrophie, bzw. multiple voroperierte Betroffene mit BEEK [20, 126].

Geiger et al. berichteten 1998 in einer Langzeitnachbeobachtung bei vier Betroffenen vom Auftreten von ausgeprägten Ovarialzysten zwischen dem 16. und 25. Lebensjahr jeweils nach unauffälliger Pubertätsentwicklung und nach rekonstruktiven Operationen bzw. bei kloakaler Ekstrophie. Hauptsymptome waren bei allen starke Unterbauchschmerzen und bei drei von vier eine Obstruktion des Harntraktes. Alle Zysten waren einfache Zysten. Bei drei von vier der Betroffenen war eine operative Intervention notwendig und es erfolgte zur Rezidivprophylaxe die beidseitige Adnexektomie. Alle drei Betroffene hatten zusätzlich Müllerganganomalien (bikorporaler Uterus bzw. Vaginalseptum/Vagina duplex [418].

12.3.1.3 Uterus- und Vaginalprolaps

12.14	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Ein Uterusprolaps tritt beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex abhängig von der Symphysendiastase auf. Der Uterusprolaps ist unabhängig davon, ob eine Symphysenadaptation mit oder ohne Osteotomie durchgeführt wurde. Das Risiko für einen Prolaps wird durch eine Schwangerschaft und/oder Geburt verstärkt.
	Quellen: [126, 419]
	Konsensstärke: 100 %

12.15	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die technisch sehr anspruchsvolle operative Therapie des Vaginal- bzw. Uterusprolapses beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte nur an spezialisierten Zentren erfolgen.
Evidenzlevel 4	Quellen: [24, 420]
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.14 bis 12.15

Aufgrund des anterioren Beckenbodendefektes kommt es teilweise schon bei Jugendlichen oder später im Rahmen einer Schwangerschaft bzw. nach der Entbindung zu einem Descensus bzw. Prolaps des Uterus oder des Uterus und der Vagina, teilweise auch eines Totalprolaps, der den Darm einschließt [413, 415, 421]. Vor einer Schwangerschaft entwickeln ca. 13 % (10-52 %) der Frauen einen Prolaps, während oder danach ca. 50 % (20-100 %) [413]. In einer kürzlich publizierten Fallserie entwickelten fünf von acht Frauen einen Genitalprolaps während bzw. nach der Schwangerschaft [422]. Der komplette Verzicht auf eine Symphysenadaptation führt häufiger zu einem Prolaps, während sich kein signifikanter Unterschied zeigte, ob die Adaptation mit oder ohne Osteotomie durchgeführt wurde [413, 423] (siehe auch [8.2.1. Osteotomie](#)). Eine Studie mit 67 Betroffenen mit BEEK (20 mit einem Genitalprolaps) zeigte, dass das Ausmaß der Symphysendiastase (9,1 vs. 6,1 cm; $p=0,057$) ein wesentlicher Risikofaktor in der multivariaten Analyse für die Entwicklung eines Prolapses war und dieser durch eine Osteotomie nicht reduziert werden konnte [419]. Kommt es zu einem Prolaps, so ist meist eine komplexere abdominelle Sakrokolpopexie indiziert, wobei hier der Zugangsweg aufgrund der Anatomie und der Voroperationen problematisch sein kann [419]. Da die Betroffenen meist mehrfach voroperiert, die Ureteren teilweise mehrfach

reimplantiert sind oder teilweise auch eine Harnableitung vorliegt, ist eine Expertise des Operateurs/der Operateurin auf dem Gebiet der erfolgten rekonstruktiven Techniken wünschenswert, um eine Gefährdung der vorhandenen Rekonstruktion zu vermeiden.

In einer deutschen Fall-Kontroll-Studie, die 19 Betroffene mit BEEK einschloss, hatten 13 Betroffene initial eine funktionelle Blasenrekonstruktion, sechs eine Harnableitung mit Zystektomie und zwölf einen Beckenverschluss mittels Zug-Bandage oder Osteotomie sowie sieben keine Symphysen-Approximation erhalten. Vier von sieben ohne vorherige Becken-Rekonstruktion erlitten einen Totalprolaps; während nur eine von 12 Betroffenen nach einer einaktigen Rekonstruktion nach Schrott mit Beckenringadaptation [167] einen leichtgradigen Uterusprolaps zeigte ($p=0,02$). Bei einer Betroffenen trat der Prolaps nach vaginaler Entbindung auf, bei einer weiteren verstärkte sich dieser nach Sectio. Es handelte sich um die erste Studie, die den Nutzen des perinealen 3D-Ultraschalls für die Beurteilung des Beckenbodens bei einer Betroffenen mit BEEK zeigte. Etablierte Beckenboden-Variablen wie Symphysendiastase, Symphysenschluss, nicht verschlossenes Becken, Levator-Hiatus und Levator-Winkel u. a. wurden als nützliche Parameter beschrieben, um das Risiko für einen Prolaps vorherzusagen [126].

In einer retrospektiven Fallserie entwickelten 27 von 52 Betroffenen einen Uterus-/Genitalprolaps: Bei vier Betroffenen erfolgte kein operativer Eingriff, eine Fixation der Scheide mittels einer Schlinge aus Gore-Tex-Material wurde bei 16 Betroffenen vorgenommen und andere Methoden kamen bei sieben zur Anwendung. In der Gore-Tex-Gruppe waren 12 von 16 nach der ersten Operation mit niedrigen Komplikationsraten (eine Infektion und eine Erosion) erfolgreich, bei den anderen Methoden (Kolposuspension, Hysterosakrokolpopexie) nur zwei von sieben. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prolapses waren in 37 % (10/27) Schwangerschaften, bei einer von zehn eine Introitusplastik [420].

In einer retrospektiven Studie, die 56 Betroffene mit klassischer Blasenektrophie einschloss, entwickelten zehn einen Vaginal- und Uterusprolaps in einem mittleren Alter von lediglich 16 Jahren. Acht hatten in der Vorgeschichte eine mehrstufige Rekonstruktion und zwei eine primäre Harnableitung erhalten. Bei 19 Patientinnen wurde das Becken mittels Osteotomie, 31 ohne Osteotomie und eine unbekannt verschlossen. Sechs von 10 Patientinnen mit Prolaps hatten eine posteriore Osteotomie. Der Prolaps wurde bei fünf Betroffenen durch eine uterine Suspension (zwei entwickelten postpartal ein Rezidiv und wurden hysterektomiert), bei einer durch eine Hysterektomie und bei einer weiteren durch eine suprazervikale Hysterektomie mit Zervikosakropexie therapiert [24].

In einer kürzlich publizierten Fallserie mit 18 Betroffenen nach primär kompletter rekonstruktiver Therapie, sieben davon mit Osteotomie, entwickelten zwei von 18 einen Uterusprolaps, eine davon bei Uterus bicornis [424].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine Beckenringadaptation das Risiko für einen Utersuprolaps deutlich reduzieren kann. Um jedoch alle Risiken adäquat

abzuschätzen, werden größere systematische Studien im Langzeitverlauf benötigt.

Aufgrund nach genitaler Rekonstruktion postoperativ früh auftretender Fälle von Uterusprolaps empfohlen Stein et al. 1997 bei offenem Becken und Harnableitung die prophylaktische einzeitige anteriore Uterusfixierung [416].

12.3.1.4 Sexualität und Fertilität

12.16	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Die Mehrzahl der befragten weiblichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex ist sexuell aktiv und mit ihrer Sexualität zufrieden. Das Thema Kontinenz und Zufriedenheit mit dem Erscheinungsbild des äußeren Genitales spielen eine große Rolle.
	Quellen: [328, 425-427]
	Konsensstärke: 100 %

12.17	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das Thema Sexualität bei weiblichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll fester Bestandteil der Nachuntersuchungen sein. Zur Erhebung der sexuellen Zufriedenheit stehen validierte Fragebögen zur Verfügung.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.16 bis 12.17

In der Mehrzahl der Studien sind ca. 80 % (40-100 %) der Frauen sexuell aktiv [328, 426, 428-430]. Dyspareunie geben durchschnittlich 1/5 der Frauen an; einen Orgasmus die meisten (ca. 90 %) [24, 328, 426, 427, 429-431].

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Deutschland mit primärer oder sekundärer kontinenter Harnableitung bei klassischer Blasenektrophie zeigten sich vergleichbare und im Normalbereich liegende *Female Sexual Function Index* (FSFI)-Scores unabhängig von der Art und dem Zeitpunkt der operativen Therapie [427]. Der FSFI ist ein validierter Fragebogen, welcher sechs Domänen beinhaltet (Lust, Erregung, Lubrikation, Orgasmus, Zufriedenheit und Schmerzen) [432, 433]. Er ist allerdings nur valide bei Frauen, die Geschlechtsverkehr haben. Eine vom deutschen CURE-Net durchgeführte Fragebogenstudie schloss 61 mindestens 18-jährige Betroffene mit BEEK ein. Der Rücklauf lag bei 34 %, mit einem mittleren Alter von 26+/-5,1 Jahren. Bei 43 % war ein ein- oder mehrzeitiges operatives Verfahren unter Erhalt der Blase durchgeführt worden. In 38 % war eine primäre Harnableitung nach Entfernung der Blase gewählt worden. 57 % lebten in einer festen Partnerschaft und 62 % hatten regelmäßigen Geschlechtsverkehr, 19 % davon mit Schmerzen oder sonstigen Beschwerden. Eine Introitusplastik war bei 43 % durchgeführt

worden. Der mittlere FSFI-Score für alle Teilnehmenden lag bei 21,3 (Standardabweichung (*standard deviation*; SD) 1,9) und damit deutlich im Bereich für sexuelle Dysfunktionen (<26,55), wobei die meisten Domänen-Scores zwischen Betroffenen mit und ohne vaginalen Eingriff ähnlich waren (mit Ausnahme der Bereiche Zufriedenheit und Schmerzen). Betroffene mit primärer oder sekundärer Harnableitung hatten eine bessere sexuelle Funktion, insbesondere auch eine bessere Lubrikation als die mit Blasenerhalt. Die Rate der sexuell Aktiven war vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Raten (81 % vs. 89 %), wobei die Dyspareunie-Rate in der hier beschriebenen Kohorte geringer war (19 % vs. 24 %) [434]. Eine Umfrage bei 125 Frauen mit BEEK der A-BE-C zeigte, dass der FSFI in allen Domänen niedriger war im Vergleich zu publizierten Daten von Frauen ohne BEEK [410]. Eine Studie mit 28 Frauen, von denen 89 % sexuell aktiv waren, gaben 24 % Dyspareunie an und 17 Frauen, die in den letzten vier Wochen sexuell aktiv waren, hatten in allen Domänen beim FSFI niedrigere Scores [431]. In einer finnischen monozentrischen Studie (n=11) fand sich interessanterweise kein Unterschied beim FSFI zwischen erwachsenen Frauen mit BEEK und einer altersgematchten Kontrollgruppe [435].

In einer aktuellen Fallserie litten sechs von elf Betroffenen (54,5 %; im Mittel 15,9 Jahre alt) unter Dysmenorrhö und irregulären Zyklen, welche hormonelle Therapien benötigten. In 83 % dieser Betroffenen lag eine Vaginalstenose vor, die in zwei von sechs mit einer reinen Vaginaldilatation und in vier von elf mit einer Lappen-Vaginoplastik behandelt wurde. Vier von elf (36,4 %) hatten vaginal penetrativen Geschlechtsverkehr [424].

In einer retrospektiven Studie beantworteten 16 Betroffene (>18 Jahre) Fragen zur Sexualität, alle beschrieben eine unauffällige Libido. Der Beginn sexueller Aktivität lag bei einem mittleren Alter von 19,9 Jahren. Sechs Frauen gaben eine Dyspareunie an, zehn beschrieben Orgasmusfähigkeit. Fünf zusätzliche Betroffene mit BEEK fühlten sich aufgrund einer Unzufriedenheit mit dem kosmetischen Ergebnis im Bereich des äußeren Genitale in ihrer Fähigkeit zur Kohabitation eingeschränkt. Insgesamt waren sieben Betroffene zufrieden mit ihrer Sexualität, vier unzufrieden [24]. Ähnliches zeigte eine französische Studie. Hier gaben acht von 13 sexuell aktiven Frauen an, Probleme zu haben (Inkontinenz vor und nach dem Geschlechtsverkehr, fehlende Sensibilität, Genitalprolaps oder Vaginalstenose). 29,5 % hatten einen Uterusprolaps. Die meisten der Betroffenen waren mit der Kosmetik des äußeren Genitale unzufrieden und nur 35 % gaben an komplett zufrieden zu sein [407].

In einer Langzeitstudie (37-68 Jahre) gaben drei von vier Betroffenen (Zustand nach kontinenter analer Harnableitung) an, sexuell aktiv zu sein. Insgesamt waren die gynäkologischen Probleme im Vergleich zu den andrologischen anteilig seltener [436]. In einer deutschen Studie, die 42 Betroffene einschloss, waren alle erwachsenen Frauen sexuell aktiv [416]. In einer frühen Fallserie mit sechs Betroffenen waren fünf nach Harnableitung sexuell aktiv [437].

Im Vergleich dazu gaben vier von neun Betroffenen mit isolierten Epispadien nach Blasenhal-Rekonstruktion und Genitoplastik ein normales Sexualleben, gutes Selbstvertrauen und Zufriedenheit in der Partnerschaft an, während drei von neun zwar eine adäquate sexuelle Zufriedenheit, aber wegen ihrer Inkontinenz ein eingeschränktes Selbstwertgefühl und Angst in Partnerschaften zurückgewiesen zu werden [325].

In einer kürzlich publizierten systematischen Übersichtsarbeit wurde bei 546 Kindern und Erwachsenen die gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusammengefasst. Insgesamt war die HRQOL bei weiblichen Betroffenen mit BEEK gut. Es konnte ein Zusammenhang zwischen sexueller Funktion und allgemeinem psychischen Wohlbefinden gezeigt werden. Bei weiblichen Epispadie-Betroffenen hatte nur 1/5 einen Mangel an Selbstbewusstsein und eine Angst davor, in Partnerschaften abgewiesen zu werden. Ein Prolaps hatte einen negativen Einfluss auf sexuelle Funktion und Inkontinenz, mit der Konsequenz einer signifikanten Reduktion der HRQOL [425].

12.3.1.5 Schwangerschaft und Geburt

12.18	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Schwangerschaften sind sowohl bei Betroffenen mit primärer Rekonstruktion als auch nach primärer oder sekundärer Harnableitung möglich. Der Blasenektrophie-Epispadie Komplex und die daraus resultierenden Operationen stellen per se keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar.
	Quellen: [88]
	Konsensstärke: 100 %

12.19	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Jede Schwangerschaft bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll als Risikoschwangerschaft gewertet werden.
Evidenzlevel 3	Quellen: [88]
	Konsensstärke: 100 %

12.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Die Entbindung sollte in Kliniken erfolgen, die sich mit der Rekonstruktion beim Blasenektrophie-Epispadie Komplex gut auskennen.
Evidenzlevel 3	Quellen: [88]
	Konsensstärke: 100 %

12.21	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad A	Bei Frauen mit Rekonstruktion der unteren Harnwege soll bei einer Sectio ein/eine urologisch erfahrene Ärzt*in in Bereitschaft oder anwesend sein.
Evidenzlevel 4	Quellen: [422, 438, 439]
	Konsensstärke: 100 %

12.22	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Überwachung der sexuellen Funktion, der Ausschluss gynäkologischer Pathologien und die Fertilität sollen aktive Bestandteile der Verlaufsuntersuchungen sein.
	Konsensstärke: 100 %

12.23	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs-grad B	Bei Frauen mit einem Blasenektrophie-Epispadie Komplex und einer Rekonstruktion des unteren Harntraktes sollte zur Schonung des Beckenbodens die Entbindung mittels Sectio empfohlen werden.
Evidenzlevel	Quellen: [88]

12.23	Evidenzbasierte Empfehlung
3	
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.18 bis 12.23

Bei Betroffenen mit primärer Rekonstruktion sowie auch bei den Betroffenen mit einer primären oder sekundären Harnableitung ist eine Schwangerschaft möglich [88, 420, 421, 440]. In ihrer Übersicht zeigten Grady und Mitarbeiter*innen, dass in zwölf Studien insgesamt ein gutes Drittel der Frauen (10-92 %) einen Kinderwunsch hatten und versucht haben schwanger zu werden [413]. Ca. 1/3 der Frauen (26-33 %) gaben an, die Hilfe der Reproduktionsmedizin in Anspruch genommen zu haben [20, 436]. Deans und Mitarbeiter*innen zeigten, dass nur vier von 19 Frauen innerhalb eines Jahres schwanger wurden, was auf eine Einschränkung der Fertilität hindeutet [20]. Bei den verbleibenden 15 (79 %) Patientinnen wurde eine verzögerte Konzeption beobachtet, alle bei Begleitpathologien wie dem polyzystischen Ovarialsyndrom (n=2), Endometriose (n=4), Tubenobstruktion (n=3), Folgen vorheriger Becken- und Ovarieingriffe (n=3). Daher macht bei verzögerter Konzeption eine frühzeitige gynäkologische Mitbetreuung bzw. Beratung der Betroffenen Sinn (Deans, Banks et al. 2012).

In einer retrospektiven Fallserie aus Spanien hatten 17/37 Frauen Schwangerschaften, 88,2 % davon durch spontane Konzeption, 11,8 % durch *In-vitro*-Fertilisation. Die Lebendgeburtenrate lag bei 58,8 %, die Abortrate bei 41,2 %. 50 % erreichten den errechneten Termin, die früheste Entbindung erfolgte in der 33. Schwangerschaftswoche. Keines der Kinder litt an einer Form des BEEK. Die Autor*innen schlussfolgern, dass eine gute Überwachung und Kontrolle von Schwangerschaft und Geburt durch ein interdisziplinäres Team benötigt wird, um Komplikationen zu minimieren [422].

Komplikationen bzw. Folgen der Schwangerschaft sind im wesentlichen Harnwegsinfektionen und Harntraktdilatationen, ggf. mit septischer Superinfektion und Komplikationen im Rahmen der Geburt [413] und Komplikationen im Rahmen der Geburt. Die Geburt muss in Zentren geplant werden, wo sich Gynäkolog*innen und Urolog*innen sowohl mit dem BEEK als auch mit der Rekonstruktion bzw. Harnableitung auskennen. Eine Schwangerschaft bei Betroffenen mit dem BEEK ist als Risikoschwangerschaft zu werten. Urologische Komplikationen im Rahmen der Schwangerschaft sind in der Regel passager und behandelbar [88, 440, 441]. In einer Literaturübersicht von 1969-2008 berichteten Grady und Mitarbeiter*innen, dass bei 91 Geburten mittels Sectio bei neun eine Komplikation auftrat [413]. In einem aktuellen systematischen Übersichtsartikel hatten von 98 Betroffenen mit Blasenektrophie 16 % Frühgeburten. Die Autor*innen diskutieren die Möglichkeiten der vaginalen Entbindung versus primärer Sectio in Abhängigkeit von der Komplexität der vorhergehenden operativen Eingriffe und

geburtshilflicher Indikationen und die großzügige Einbindung des urologischen Teams peripartal, wobei die Datenlage bei BEEK im Vergleich zu anderen Kollektiven unzureichend ist. Die systematische Übersichtsarbeit unterscheidet nicht zwischen den Komplikationen, die ausschließlich bei BEEK-Betroffenen während und nach der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Entbindungsmodus entstehen. Insofern kann hier keine Empfehlung abgeleitet werden, die sich allein auf diese Betroffenen bezieht, die aufgrund ihrer komplexen Fehlbildung nicht mit Betroffenen verglichen werden können, die eine Rekonstruktion des Harntraktes aufgrund einer neurogenen Blase oder anderer Ursache erhalten haben [88].

In den meisten Langzeitstudien wird empfohlen, dass bei Frauen mit BEEK die Geburt mittels Sectio erfolgen sollte. Dies bestätigt auch eine Umfrage bei 47 von 130 Frauen der A-BE-C. In 54 von 59 Entbindungen erfolgte dies über eine Sectio [410]. Bei einer kürzlich publizierten Fallserie aus Spanien kam es bei keiner elektiv durchgeführten Sectio caesarea zu einer Verletzung des Urogenital- bzw. Gastrointestinaltraktes. Die Sectio erfolgte immer in enger Zusammenarbeit mit den behandelnden Urolog*innen [422].

In drei retrospektiven Fallberichten nach Enterozystoplastik (zwei ohne einer mit artifiziellem Sphinkter) gab es nach spontaner Konzeption sechs Schwangerschaften mit sechs Entbindungen per Sectio caesarea und keine Aborte, was auf ein gesundes reproduktives Potential schließen lässt. Die Autoren betonen, dass eine Blasenektrophie keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft ist, aber diese eine interdisziplinäre Herausforderung darstellt [438].

In einer retrospektiven Kohortenstudie aus Deutschland mit primärer oder sekundärer kontinenter Harnableitung bei klassischer Blasenektrophie zeigten sich Schwangerschaftsraten von 41 % [427].

Ebert et al. berichteten von zwei komplikationslosen Schwangerschaften mit Entbindungen per elektiver Sectio über Quer- bzw. Unterbauch-Längslaparotomie, um Beckenboden-Komplikationen und Verletzungen nach aufwendigen Rekonstruktionen zu verhindern. Die eine Betroffene hatte nach zehn erfolglosen abdominalen Eingriffen eine Harnableitung mit Ileozökal-Pouch, die zweite eine Ileum-Augmentation und ein Mitrofanoff-Stoma nach Blasenrekonstruktion erhalten. Die Autor*innen schlussfolgerten, dass die Entbindung sorgfältig zu planen ist und ein interdisziplinäres Team bereitstehen muss [439].

In einer Langzeitnachbeobachtung von vier weiblichen Betroffenen nach Ureterosigmoidostomie (Mathisen-Technik) hatte eine Betroffene nach spontaner Konzeption zwei Kinder per Sectio entbunden [436]. In einer sehr frühen amerikanischen Fallserie wurden sieben Betroffene mit BEEK schwanger: Vier hatten ein Ileum-Konduit als Harnableitung und drei eine kontinente anale Harnableitung und keine eine primäre Rekonstruktion des unteren Harntraktes. Sechs Frauen entwickelten einen Genitalprolaps, einmal kam es zum spontanen

Abort und einmal wurde ein Abort induziert. Vier Kinder wurden vaginal entbunden und einmal erfolgte die notfallmäßige Sectio. Neben Harnwegsinfektionen entwickelte eine Betroffene während der vaginalen Entbindung einen Prolaps des Ileum-Konduits, der in der Folge einer operativen Korrektur bedurfte [442]. Eine frühe Fallserie aus England berichtet über zehn Schwangerschaften bei fünf Frauen. Eine Betroffene mit Epispadie und Zustand nach Blasenhaloplastik hatte zwei spontane Aborte und zwei Sectios. Drei Frauen mit klassischer Blasenektrophie, eine davon mit kontinenter analer Harnableitung und zwei mit Ileum-Konduit, hatten fünf Entbindungen per Sectio. Eine Betroffene mit einer Ekstrophie-Variante nach primären Verschluss hatte eine Sectio. In einem Fall kam es bei den acht Sectios aufgrund der Verwachsungen zu einer Verletzung des Darmes [443].

In einer retrospektiven Fallserie mit 83 Betroffenen (56 mit klassischer Blasenektrophie, 13 Epispadie, 14 Kloakalexstrophie) hatten sechs Betroffene mit klassischer Blasenektrophie elf Schwangerschaften, wovon zwei als Interruptio und eine als Abort endeten. Bei fünf Frauen mit BEEK wurden sieben gesunden Kindern entbunden, davon sechs per primärer Sectio und eine problemlos vaginal [24]. In einer weiteren amerikanischen Fallserie wurden zwölf von 36 Frauen (>18 Jahre) nach primärer Rekonstruktion schwanger, zehn hatten eine Blasenektrophie, zwei eine kloakale Ekstrophie. Insgesamt wurden 14 gesunde Kinder per Sectio entbunden, 4 x kam es zum spontanen Abort, 4 x wurde die Schwangerschaft terminiert. Bei einer Betroffenen kam es postoperativ zu einer Wundinfektion. Im Rahmen der geplanten Sectio erfolgte bei ihr die gleichzeitige offene Entfernung von Blasensteinen [444]. In einer brasilianischen Fallserie hatten 14 Betroffene 22 Schwangerschaften mit 17 Geburten. Fünf Betroffene hatten eine kontinente anale Harnableitung (Ureterosigmoidostomie), fünf eine Blasenaugmentation mit Sigma und vier eine mehrzeitige Blasenrekonstruktion ohne Augmentation. 16 Kinder wurden mittels Sectio entbunden, ein Frühgeborenes kam mittels spontaner vaginaler Entbindung zur Welt. Eine Blasenhautfistel musste operativ verschlossen werden, sieben von 14 Betroffenen entwickelten während der Schwangerschaft einen Genitalprolaps [445].

In einer deutschen Studie, die 41 weibliche Betroffene über einen fast 30-jährigen Auswertungszeitraum einschloss, hatten fünf Frauen sieben Kinder per Sectio entbunden [416].

In einer englischen Studie mit 19 Frauen und 54 Schwangerschaften (3 x Zwillinge) kam es 21 x zur Fehlgeburt, einmal erfolgte der elektive Schwangerschaftsabbruch und drei der Zwillinge starben nach Geburt. Bei allen Kindern erfolgte die Entbindung per Sectio; dreimal notfallmäßig. Bei vier der 31 geplanten Sectios kam es zu Komplikationen (2 x Blutung, 1 x Durchtrennung des Ureters und einmal eine Uterus-Haut-Fistel) [20].

In einer Fallserie mit sechs weiblichen Betroffenen wurden zwei von fünf der Betroffenen mit Harnableitung von jeweils einem Kind entbunden [437].

In einer retrospektiven Fallserie, die unter 94 Betroffenen auch 26 weibliche mit Ureterosigmoidostomie beinhaltete, hatten sechs Frauen acht Kinder bekommen [446].

Die Studienlage zeigt somit, dass Schwangerschaften sowohl bei Betroffenen mit primärer Rekonstruktion als auch nach primärer oder sekundärer Harnableitung möglich sind. Die Fehlbildung und die daraus resultierenden Operationen stellen per se keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft dar. Jede Schwangerschaft ist als Risikoschwangerschaft zu werten.

Daher sollte die Entbindung in Kliniken erfolgen, die sich mit der Rekonstruktion beim Blasenektrophie-Epispadie-Komplex gut auskennen. Eine erfahrene Urologin/ein erfahrener Urologe sollte entweder primär zu Operationsbeginn anwesend oder zumindest im Rahmen der Entbindung abrufbar sein, um bei Bedarf im Rahmen der Sectio bei Problemen mit der Rekonstruktion des unteren Harntraktes/Harnableitung zu helfen. Wenngleich in der Literatur nicht dezidiert berichtet, treten die vorallem enteralen Komplikationen meist direkt beim Zugang zum Uterus durch Adhäsionen auf, welcher heute als mediane Laparotomie (kein Pfannenstielschnitt) mit anschließend hoher Uterusinzision durchgeführt wird [88, 447]. Die vaginale Geburt ist bei geeigneter Ausgangslage von Mutter und Fötus (angemessene Größe, keine Lageanomalie) in Ausnahmefällen mit der Betroffenen mit BEEK zu diskutieren, wenn keine Rekonstruktion im Bereich des Beckenbodens stattgefunden hat.

12.3.2 Andrologische Aspekte

12.3.2.1 Penisrekonstruktion/Penisersatz

12.24	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 4	Der Aspekt des äußeren Genitale bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex hat einen wesentlichen Einfluss auf die sexuelle Zufriedenheit bei Männern.
	Quelle: [448]
	Konsensstärke: 100 %

12.25	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Auch nach mehrfachen Voroperationen können mittels den lokalen Haut und Gewebe angepassten Techniken zur Rekonstruktion des Penischaftes, zufriedenstellende Ergebnisse bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex erzielt werden.
	Quelle: [449, 450]
	Konsensstärke: 100 %

12.26	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungs- grad A	Eltern von und Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen über die Möglichkeit von auch spät auftretenden Komplikationen im Rahmen der Rekonstruktion des männlichen Genitals aufgeklärt werden.
Evidenzlevel 4	Quelle: [449, 451]
	Konsensstärke: 100 %

Rekonstruktion des Penisschaftes

Hintergrundinformationen zu 12.24 bis 12.26

Der Aspekt des äußeren Genitales hat einen wesentlichen Einfluss auf die sexuelle Zufriedenheit. Eine kürzlich publizierte anonyme Umfrage bei Männern mit BEEK in den USA zeigte, dass neben der Urinkontinenz und der erektilen Funktion, das Aussehen des Genitales ein wesentlicher Faktor zur Patientenzufriedenheit darstellt [452]. Eine frühere Studie bei 22 Jugendlichen zeigte, dass 59 % unzufrieden mit dem Aussehen ihres Genitale sind und dass dies neben der Kontinenz einen wesentlichen Einfluss auf ihre seelische Gesundheit hat [331]. Ähnliches zeigte eine Studie aus Philadelphia, bei der nur 71 % mit dem Aussehen des äußeren Genitale mehr oder weniger zufrieden waren [448].

Die CPRE-Technik [214] hat zum Ziel die „normale“ Anatomie des Penis herzustellen. Postoperativ sind die kosmetischen Ergebnisse gut, allerdings kommt es zu einer Verkürzung des Penis und ggf. auch zu einer Einengung der Urethra, wie Acimi und Mitarbeiter*innen bei 26 Betroffenen zeigen konnten [453]. In einer retrospektiven Studie bei Jungen mit Zustand nach modifizierten Cantwell-Ransley Technik [454] zur Rekonstruktion des Penis entwickelten 25 von 129 nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 88 Monaten eine Fistel, neun eine Urethrastrikatur und bei zwölf kam es zu einer Wundinfektion. Bei 120 war das kosmetische Ergebnis für Betroffene/Eltern oder Operateur*in zufriedenstellend [451]. Eine Langzeitstudie mit 65 Betroffene zeigte, dass mit verschiedenen, der Anatomie und dem noch vorhandenem Gewebe angepassten Techniken bei einer Komplikationsrate von 29 % zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden können [455]. Eine frühe Langzeitstudie zeigte, dass bei 28 Männern mit teils mehrfachen Genitalrekonstruktionen bei elf von 28 noch eine Deviation vorlag. Nur zwei der elf Betroffenen wünschten jedoch eine erneute Korrektur [423]. Nach vorangegangenen operativen Eingriffen können bei der Rekonstruktion des Penisschaftes Lappenplastiken, freie Hauttransplantate bzw. Gewebeexpander eingesetzt werden, um eine suffiziente Deckung mit Haut zu erzielen. In einer Studie (n=20) zeigte sich, dass sowohl die Zufriedenheit der Betroffenen mit dem Aussehen ihres Genitale als auch die Funktion deutlich

verbessert werden konnte. Ähnliches berichteten auch acht weitere Betroffene in dieser Studie, die eine Phalloplastik erhielten [450].

Auch im Erwachsenenalter können nach vorangegangenen operativen Eingriffen durch die „*penile disassembly*“-Technik zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. In einer Studie mit 23 erwachsenen Betroffenen berichteten 19 über einen geraden und gestreckten Penis. Bei vier kam es zu einer geringen, nicht-korrekturbedürftigen Verkrümmung und zwei von drei Harnröhrenfisteln haben sich spontan verschlossen. 21 sexuell aktive Männer berichteten über eine gute erektile Funktion [449].

Eine systematische Übersichtsarbeit von 2020 untersuchte das Outcome der Phalloplastik bei Betroffenen mit BEEK. In den sieben Studien mit insgesamt 47 Betroffenen wurde bei 42 Betroffenen die Phalloplastik mit einem freien Radialis-Lappenplastik mit einer Komplikationsrate von 15 % durchgeführt. Die Komplikationsrate bei der Harnröhrenplastik lag bei 54 % (Fisteln und Stenosen) und bei acht von 32 Betroffenen mit einer Penisprothese kam es zu revisionspflichtigen Komplikationen (6 x Erosion) [241]. Diese Ergebnisse bestätigen damit eine frühere systematische Übersichtsarbeit mit 40 Betroffenen mit BEEK, die zeigte, dass die Phalloplastik eine Option mit guten funktionellen und ästhetischen Ergebnissen - nicht nur beim BEEK - darstellt [456].

Rekonstruktion der Urethra

Zur Korrektur von Harnröhrenstrikturen hat sich die Verwendung von Mundschleimhaut etabliert. Die Entnahme der Schleimhaut aus der Wange ist mit weniger Komplikationen und höheren Erfolgsraten vergesellschaftet als die Entnahme aus der Lippe [457]. Eine systematische Übersichtsarbeit von 2007 zeigte, dass die Verwendung der Mundschleimhaut als Rohr bei Betroffenen mit BEEK oder einer Hypospadie eine deutlich geringere Erfolgsrate (52,7 %) hatte, als die Verwendung als Onlay bei erhaltener Urethra (80,4 %) [457].

12.3.2.2 Sexualität und Fertilität

12.27	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Das Fehlen kontrollierter Studien zum direkten Vergleich verschiedener Operationsverfahren (insbesondere Rekonstruktion versus Harnableitung) lässt eine valide Aussage bezüglich der Überlegenheit eines Therapieverfahrens hinsichtlich des Erhalts der sexuellen Funktionen und der Fertilität bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex nicht zu.
	Quelle: [328, 450, 458-461]
	Konsensstärke: 100 %

12.28	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 4	Bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex bestehen häufig Einschränkungen in der Zufriedenheit mit den sexuellen Funktionen bzw. dem Geschlechtsverkehr oder dem Aspekt des äußeren Genitales und ggf. daraus resultierende Ängste.
	Quelle: [458, 461]
	Konsensstärke: 100 %

12.29	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Männliche Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex bzw. deren Eltern sollen über ein erhöhtes Risiko für sexuelle Dysfunktionen, insbesondere für Erektions- und Ejakulationsstörungen sowie Fertilitätseinschränkungen aufgeklärt werden.
Evidenzlevel 3	Quelle: [450, 458, 459, 462]
	Konsensstärke: 100 %

12.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Ab der Pubertät soll bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex eine andrologische Nachsorge mit Untersuchung des äußeren Genitales, Evaluation der sexuellen Funktionen und im Verlauf der Fertilität angeboten werden.
Evidenzlevel 4	Quelle: [313]
	Konsensstärke: 100 %

12.31	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollte die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Ejakulatspermien zur langfristigen Fertilitätsprotektion möglichst frühzeitig (ab der Pubertät) angesprochen werden.
Evidenzlevel	Quelle: [458]

12.31	Evidenzbasierte Empfehlung
4	
	Konsensstärke: 100 %

12.32	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Männliche Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen mit Beginn der Pubertät mit adäquaten Informationen zur sexuellen Entwicklung versorgt werden. Eine psychologische/sexualtherapeutische Unterstützung soll angeboten werden.
Evidenzlevel 4	Quelle: [425]
	Konsensstärke: 100 %

12.33	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll bei sexuellen Funktions- und Fertilitätsstörungen eine Behandlung gemäß den entsprechenden Leitlinien erfolgen. Dabei sollen anatomische Besonderheiten (besondere Anatomie des Musculus bulbospongiosus und der Urethra, anatomische Verhältnisse nach operativer Rekonstruktion) beachtet werden.
	Konsensstärke: 100 %

12.34	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine regelmäßige Selbstuntersuchung der Hoden sollte insbesondere jungen Männern mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex empfohlen werden, da sie zu einer frühzeitigen Diagnosestellung eines Hodentumors führen kann.
	Leitlinienadaptation: [463]
	Konsensstärke: 100 %

12.35	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Zum Ausschluss testikulärer Pathologien können Hoden-Sonographie-Kontrollen im Rahmen der Nachsorge bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex erfolgen.
Evidenzlevel 4	Quelle: [313]
	Konsensstärke: 100 %

12.36	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex soll bei Verdacht auf eine in situ Keimzellneoplasie bzw. einen Hodentumor eine Abklärung und ggf. Behandlung gemäß der entsprechenden Leitlinie erfolgen.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.27 bis 12.33

Angeborene Anomalien des Urogenitaltraktes haben einen bedeutenden Effekt auf Sexualität und Fertilität. Trotz komplexer Anomalien von Blase und Penis haben Betroffene mit BEEK primär eine normale Samenproduktion und -transport von den Hoden zum Verumontanum. Die Prostata ist bei BEEK ähnlich groß, wie bei einer vergleichbaren Kontrollgruppe. Allerdings zeigte eine MRT-Studie, dass bei allen 13 Betroffenen die Prostata semizirkulär hinter der Urethra liegt und letztere in keinem Fall umschließt [6].

Die asymmetrische Prostata, der abnormale Aufbau des Musculus bulbospongiosus und eine häufig bestehende Penisverkürzung und -deviation beeinflussen ebenso wie deren Korrekturen im Rahmen der chirurgischen rekonstruktiven und ablativen Verfahren die Sexualität und Fertilität [464].

Auch bei zufriedenstellenden chirurgischen Ergebnissen zeigt eine Umfrage bei Betroffenen, dass Einschränkungen der Sexualität und Fertilität bestehen und damit teilweise große Sorgen bzgl. des genitalen Erscheinungsbildes, sexueller Aktivität und Partnerschaft verbunden sind [328].

Daher ist eine entsprechende Aufklärung der Eltern bzw. der Betroffenen ab der Pubertät über Einschränkungen von Sexualität und Fertilität notwendig sowie ggf. eine entsprechende Diagnostik bzw. Behandlung durch andrologisch erfahrene Mediziner*innen.

Erektion

In den meisten Studien war nach den operativen Eingriffen eine Erektion erhalten, die jedoch häufig mild bis moderat eingeschränkt ist. Bezüglich der verschiedenen Operationsverfahren liegen nur wenige vergleichende Studien vor.

Zwei kleinere Studien mit neun bzw. 21 männlichen Betroffenen mit klassischer Blasenektrophie oder Epispadie finden bzgl. der Erektion im IIEF keine signifikanten Unterschiede zu einer Kontrollgruppe [349, 435]. Bei einer anonymen Umfrage der amerikanischen Selbsthilfegruppe Blasenektrophie (A-BE-C) beantworteten 49 Männer den IIEF-15 und 54 den *Penile Perception Score* (PPS). Die Männer hatten ein medianes Alter von 30 Jahren (Spanne: 18-74 Jahre). Hier zeigte sich beim IIEF bzgl. sexueller Lust, Orgasmus und genereller Zufriedenheit ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, während dies bei der erektilen Funktion und der Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr nicht der Fall war. Der PPS, der ein validiertes Messinstrument u. a. für die Zufriedenheit mit dem Aussehen von Glans, Meatus und Penisschafthaut darstellt, war deutlich niedriger als der PPS von publizierten Kontrollgruppen [452].

In drei Studien zu isolierten Epispadien berichten alle fünf [237] bzw. zwölf postpubertären Betroffenen [465] bzw. 20 von 21 Betroffenen (95 %) nach verschiedenen operativen Korrekturen über normale Erektionen. In diesen Studien wurden keine validierten Messinstrumente angewandt.

Demgegenüber stehen mindestens fünf Studien mit 15 [466], 19 [461], 19 [467], 38 [458] bzw. 39 [459] Betroffenen mit BEEK, die bei rund 40-55% der Betroffenen im IIEF eine erektile Dysfunktion nachweisen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des IIEF-5-Wertes nach ein- bzw. mehrzeitiger operativer Rekonstruktion versus Zystektomie und Harnableitung [458, 461]. Nach multiplen Rekonstruktionen war die erektile Dysfunktion deutlich häufiger [467]. Der IIEF-Wert scheint bei primärer kontinenter analer Harnableitung besser zu sein als bei sekundärer kontinent-kutaner bzw. inkontinenter Harnableitung, wobei der Unterschied nicht signifikant ist [459]. Der durchschnittliche *Erection Hardness Score* lag bei 3,43/4, wobei dieser signifikant höher war bei Betroffenen nach operativer Rekonstruktion im Vergleich zu Betroffenen nach Zystektomie (3,88 vs. 2,78; $p=0,02$) [458].

Bei Einschränkungen der Erektion können etablierte Therapieverfahren gemäß entsprechender Leitlinien angewandt werden [468]. Insbesondere bietet sich der Einsatz von PDE5-Hemmern, der Einsatz einer Vakuum-Erektionshilfe sowie eine Schwellkörper-Autoinjektionstherapie/ intraurethrale Therapie mit vasoaktiven Substanzen an. Dabei ist individuell die besondere Anatomie des Musculus bulbospongiosus bzw. der Harnröhre sowie die Phallusgröße zu beachten. Aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse bei Betroffenen mit BEEK, auch nach erfolgter rekonstruktiver Therapie, ist die Implantation einer Schwellkörper-Prothese mit besonderen Herausforderungen verbunden. Hierzu existieren in der Literatur nur Einzelfallberichte [469]. Die Implantation

von Schwellkörper-Prothesen kommt insbesondere nach Phalloplastik zum Einsatz [241] (siehe auch Hintergrundinformationen zu 8.31 bis 8.34). Die Anlage einer Penisprothese bei Menschen mit Blasenektrophie stellt auch aufgrund der besonderen Beckenbodenanatomie eine besondere Herausforderung dar und wird daher nur in ausgewiesenen Zentren in Europa angeboten.

Ejakulation

Grundsätzlich kann die Ejakulation bei Betroffenen mit BEEK, insbesondere aufgrund des abnormalen Aufbaus des Musculus bulbospongiosus, per se eingeschränkt sein. Manche Autor*innen postulieren, dass die Rekonstruktion des externen Genitales ein Risiko für eine zusätzliche Ejakulationsstörung mit sich bringt [460, 467]. Zumindest bleibt in den meisten Studien die Ejakulation postoperativ erhalten, wobei i. d. R. Angaben zur Qualität bzw. Änderung der Qualität der Ejakulation fehlen. Auf der anderen Seite wird postuliert, dass insbesondere die korrekte Positionierung des Colliculus in der posterioren Urethra essentiell für eine antegrade Ejakulation ist [328, 464]. Eine abschließende Beurteilung ist anhand der aktuellen Studienlage nicht möglich.

Diverse Studien zeigen eine vorhandene Ejakulation in 68-100 % der Betroffenen nach operativer Rekonstruktion mit unterschiedlichen Verfahren [237, 328, 423, 436, 448, 450, 458-462, 464, 465, 470-473], wobei die Ejakulation i. d. R. nicht genauer spezifiziert wird (antegrad/retrograd, komplett/inkomplett, tröpfelnd, Ejakulation an der Penisbasis).

Auch wenn vergleichende Studien fehlen, scheinen sich keine deutlichen Unterschiede zwischen Harnableitung und Blasen-Rekonstruktion zu zeigen.

Zwei Studien mit Betroffenen mit klassischer Blasenektrophie (n=16 bzw. 32), bei denen eine einzeitige Rekonstruktion und Epispadie-Korrektur erfolgte, berichten über eine vorhandene bzw. explizit antegrade Ejakulationen in 84,4-94,1 %. Die gemessenen mittleren Ejakulatmengen von 1,6 ml (Spanne 0,2-7,0 ml) scheinen diese These im Vergleich zu anderen Studien wie z. B. bei Ben-Chaim et al. 1996 [473] mit durchschnittlich 0,4 ml Ejakulatvolumen zu unterstützen. Die Autor*innen postulieren, dass eine korrekte Positionierung des Colliculus in der posterioren Urethra essentiell für eine antegrade Ejakulation ist und eine Positionierung des Colliculus innerhalb der Blase zwangsläufig zu einer Ejakulationsstörung führt [328, 464]. In einer weiteren belgischen Studie mit 25 Männern mit einem medianen Alter von 21 Jahren (Spanne: 20-27 Jahre) gaben 15 von 25 eine normale Ejakulation, einer eine träufelnde und acht eine retrograde oder keine Ejakulation an [405]. Im Gegensatz dazu berichteten Salem und Eisa, dass 16 von 30 Betroffenen eine retrograde, sechs gar keine Ejakulation und die restlichen acht Betroffenen nur ein sehr geringes Ejakulatvolumen aufwiesen [474].

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen vier Studien mit 17-39 Betroffenen mit BEEK nach verschiedenen Verfahren der Harnableitung, insbesondere Ureterosigmoidostomie bzw. Mainz-Pouch I und II und Epispadie-Korrektur,

aber auch Ileum- bzw. Kolonkonduit inklusive Genitalrekonstruktion mittels verschiedener Techniken. Hier zeigen sich in 81-90 % vorhandene Ejakulationen [436, 448, 459, 462].

Demgegenüber steht eine Fallserie mit 74 männlichen Betroffenen mit Blasenektrophie bzw. inkontinenter Epispadie, bei denen eine primäre oder sekundäre Harnableitung und/oder genitale Rekonstruktion erfolgte. Hier zeigte keiner der 32 Betroffene nach Rekonstruktion des externen Genitales eine normale Ejakulation, während alle fünf Männer, die keine Genitalrekonstruktion erhielten, eine normale Ejakulation aufwiesen. Allerdings verloren zwei dieser Männer die Fähigkeit zur Ejakulation nach späterer Genitalrekonstruktion. Hier erscheint die Genital-/Urethral-Rekonstruktion als ein Risikofaktor für eine Ejakulationsstörung [460].

Bei 30 Betroffene mit primären Epispadien und Rekonstruktion insbesondere mittels modifizierter Cantwell-Ransley Technik (n=22) berichteten 43 % über eine retrograde Ejakulation (Thomas et al. 2020).

Allerdings zeigen drei weitere Studien zur Epispadie-Korrektur mittels einzeitiger oder mehrzeitiger Rekonstruktion (n=57) bzw. nach partieller "penile disassembly" Technik (n=5 und n=12) eine vorhandene bzw. explizit antegrade Ejakulation in 78-100 % [237, 465, 471].

Dass die Qualität der Ejakulation nach operativer Therapie sehr unterschiedlich sein kann, verdeutlicht eine Studie, in der die Ejakulation genauer erfragt wird. Bei 38 der Betroffenen mit BEEK, die mittels Rekonstruktion bzw. Harnableitung und teilweise penilem Implantat/Phalloplastik (n=9) behandelt wurden, berichten lediglich vier (10,5 %) über eine normale Ejakulation, 17 (44,7 %) über eine schwache tröpfelnde Ejakulation, acht (21,1 %) über eine ante- und retrograde, einer (2,6 %) über eine retrograde und acht (21 %) über eine Anejakulation [458].

Eine Studie mit 28 BEEK-Betroffenen, bei denen ein- bzw. mehrzeitige Techniken zur Rekonstruktion sowie eine Penisverlängerung bzw. Phalloplastik zur Anwendung kamen, zeigte bzgl. der Ejakulation im *Male Sexual Health Questionnaire short form for assessing ejaculatory dysfunction* eine Spanne von 5-15, die sich zwischen den verschiedenen Operationsmethoden (Penisverlängerung vs. Phalloplastik) nicht signifikant unterschied (Harris, Khandge et al. 2022).

Bei Einschränkungen der Ejakulation ist ein Therapieversuch mit sympathomimetischen oder antimuskarineren Substanzen möglich [468]. Diese Therapie ist nicht als dauerhafte Therapie einer Ejakulationsstörung gedacht, sondern dient als passagere Therapie, insbesondere der Ejakulatgewinnung bei Einschränkungen der Fertilität.

Fertilität

Betroffene mit BEEK zeigen häufig Einschränkungen der Fertilität, welche am ehesten multifaktoriell bedingt sind. Eine große Rolle spielen dabei Ejakulationsstörungen, die ggf. durch eine operative Therapie aggraviert werden. Zusätzlich kann testikulär die Samenproduktion eingeschränkt sein, was sich teilweise in testikulären Auffälligkeiten widerspiegelt. Diesbezüglich konnte eine deutschlandweite Studie mit 22 Betroffenen mit BEEK sonographisch bei über 50 % der Betroffenen Hoden- oder Nebenhodenpathologien (davon 23 % intratestikuläre Auffälligkeiten mit 9 % Mikrolithiasis) nachweisen (siehe unten sowie [Kapitel 12.5 Sekundäre Tumore](#)) [313]. Bezüglich testikulärer/epididymaler Auffälligkeiten und Einschränkungen der Fertilität können insbesondere rezidivierende Epididymoorchitiden mitursächlich sein, die bei Betroffenen mit BEEK vermehrt auftreten können. In einer Studie mit 39 Betroffenen mit BEEK zeigten 36 % rezidivierende Epididymoorchitiden [459]. Letztere können zusätzlich eine Obstruktion der ableitenden Samenwege mit Einschränkungen der Ejakulatqualität bedingen. Im seltenen Fall von Urethrastrikturen mit Ansammlung des Ejakulats im Rezeptakulum nach Harnableitung kann die Anlage einer präpubischen Öffnung sinnvoll sein, um rezidivierende Epididymitiden zu verhindern [475].

Zumindest eine Studie untersucht auch die Werte für das follikelstimulierende Hormon und kann eine Erhöhung (hinweisend auf eine testikuläre Spermatogenese-Störung) bei vier von 21 Betroffenen mit BEEK finden [464].

Es fehlen ausreichende vergleichende Studien, um zu klären, ob eine primäre Harnableitung oder funktionelle Rekonstruktion die Fruchtbarkeit eher erhalten kann.

Eine Studie kann bei 14 untersuchten Betroffenen keinen Unterschied in der Spermienkonzentration nach operativer Rekonstruktion versus Harnableitung zeigen [458].

In einer Studie mit 39 Betroffenen war die Vaterschaftsrate bei Patient*innen mit primärer Harnableitung signifikant höher als bei Betroffenen mit sekundärer Harnableitung nach frustraner Rekonstruktion (72 vs. 28 %, $p < 0,05$) [459]. Dies zeigt, dass die Fertilität nach Komplikationen bei rekonstruktiver Chirurgie deutlich eingeschränkt ist.

Wenige Studien mit kleinen Fallzahlen ($n=4-31$) untersuchen die Spermienkonzentration bei Betroffenen mit BEEK. Hier zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle eine Oligozoospermie. Eine Normozoospermie ist lediglich bei 7,1 bis 35 % der Betroffenen nachweisbar [458, 459, 464, 470, 473]. Eine Azoospermie findet sich bei 13-75 % der Betroffenen [458, 459, 464, 470, 473]. Eine einzige Studie findet bei 63 % der Betroffenen ($n=8$) eine normale Spermienzahl und bei 37 % der Betroffenen eine Oligozoospermie, wobei ein Betroffener eine epididymale Spermienaspiration bei Anejakulation erhielt [448].

Mehrere Studien zeigen, dass im Falle einer bestehenden Vaterschaft (n=7-23) 25-63 % der Betroffenen mit BEEK assistierte Reproduktionstechniken (Insemination, intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), testikuläre Spermien-Extraktion (TESE)-ICSI) in Anspruch genommen haben, um eine Schwangerschaft zu induzieren [436, 458, 459, 470, 476]. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass u. U. der Kinderwunsch auch unerfüllt bleibt. In einer frühen Studie war bei drei Betroffenen die Schwangerschaftsinduktion erfolgreich (vier gesunde Jungen, einmal Zwillinge) [476]. In einer weiteren Studie war eine Schwangerschaftsinduktion nur bei 23 von 32 Patient*innen (72 %) erfolgreich [470].

Eine Studie, die 21 männliche Betroffene mit BEEK mit einer Kontrollgruppe vergleicht, kann zeigen, dass signifikant weniger Betroffene mit BEEK Kinder haben (22 vs. 45 %, p=0,021) [435].

Grundsätzlich ist bei entsprechenden Einschränkungen der Fertilität ein Leitlinien-adaptiertes Vorgehen zu empfehlen [468, 477]. Bei Ejakulationsstörungen können sympathomimetische bzw. antimuskarinerge Substanzen eine antegrade Ejakulation zur Ejakulat-Gewinnung, ggf. auch aus dem postorgastischen Urin, unterstützen. Je nach Ausmaß der Einschränkung der Ejakulatparameter sind verschiedene Techniken der assistierten Reproduktion wie eine intrauterine Insemination, *In-vitro*-Fertilisation bzw. ICSI möglich. Können keine Ejakulat-Spermien gewonnen werden, ermöglicht eine TESE die Gewinnung von testikulären Spermien für eine anschließende ICSI-Therapie.

Es existieren keine Verlaufsdaten zur Fertilität/Ejakulatqualität von Betroffenen mit BEEK mit zunehmendem Alter. Grundsätzlich kann sich die Ejakulatqualität durch z. B. rezidivierende Epididymitiden, wie sie bei Betroffenen mit BEEK vermehrt auftreten, verschlechtern (siehe oben). Daher ist es sinnvoll, bei Betroffenen mit BEEK die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Ejakulatspermien zur langfristigen Fertilitätsprotektion möglichst frühzeitig ab der Pubertät anzusprechen [458]. Die Kosten hierfür werden i. d. R. nicht von den Krankenkassen übernommen, da dies gemäß der Kryo-Richtlinien bisher nur vor einer geplanten keimzellschädigenden Therapie vorgesehen ist [478].

Geschlechtsverkehr

Grundsätzlich ist ein großer Teil der Betroffenen mit BEEK (62-94 %) sexuell aktiv [436, 459, 461]. Eine finnische Studie mit 21 männlichen Betroffenen mit BEEK zeigte jedoch, dass signifikant weniger Betroffene mit BEEK im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sexuell aktiv sind (35 vs. 11 %, p=0,008) [435].

Dies steht im Kontrast zu einer Studie mit 25 pubertären und post-pubertären Betroffenen nach Genitaloperationen (teils mehrfach, teils inklusive Phalloplastik), bei der 96 % der Betroffenen sexuell aktiv und 79 % zufrieden waren [405].

Es bestehen häufig Einschränkungen in der Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr [461, 471, 479] bzw. den sexuellen Funktionen [459] oder dem Aspekt des äußeren Genitales und daraus resultieren Ängste [326, 461, 464, 480].

In einer Studie mit 19 männlichen Betroffenen mit BEEK zeigten sich bzgl. der Orgasmusfähigkeit bzw. erektilen Funktion (IIEF-15) und Zufriedenheit mit der Vita sexualis keine signifikanten Unterschiede zwischen Harnableitung und Rekonstruktion [461].

Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte den Benefit einer Phalloplastik bei Betroffenen mit BEEK. Es konnten sieben Studien mit insgesamt niedrigem Evidenzlevel mit insgesamt 47 Betroffenen eingeschlossen werden. In 89 % der Fälle erfolgte die Phalloplastik mittels freiem Radialis-Lappen. Bei 32 (68 %) der Betroffenen erfolgte die Implantation einer Penisprothese. Nahezu alle Betroffenen waren zufrieden mit dem finalen kosmetischen Ergebnis und der Phallusgröße. Alle Betroffenen berichteten über eine zufriedenstellende erogene Sensibilität und Orgasmusfähigkeit. 50 % der Betroffenen mit Penisprothese berichteten, penetrativen Geschlechtsverkehr zu haben. Nahezu alle Betroffenen gaben eine gute psychische Zufriedenheit an. Eine Differenzierung der sexuellen Funktion zwischen Betroffenen mit bzw. ohne Penisprothesenimplantation war nicht möglich, da zwischen diesen Gruppen nicht sicher unterschieden wurde [241].

Einfluss sexueller Funktionen und Dysfunktionen auf die Lebensqualität

Eine systematische Übersichtsarbeit untersuchte die HRQOL bei Betroffenen mit BEEK sowie den Einfluss der Sexualfunktion auf die HRQOL [425].

Die Studien mit validierten generischen HRQOL-Messinstrumenten zeigen eine HRQOL bei Betroffenen mit BEEK, die sich insbesondere auch in der Subpopulation der männlichen Patienten nicht von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Die meisten Studien zeigen darüber hinaus, dass die Betroffenen in langjährigen Partnerschaften sind [425].

Der Einfluss sexueller Dysfunktionen auf die HRQOL ist aufgrund der geringen Datenlage bzw. mangelnden Zurückgreifens auf validierte Messinstrumente schwer einzuschätzen. Mehrere Studien [349, 470] kommen zu dem Schluss, dass HRQOL und sexuelle Funktionen bei Betroffenen mit BEEK ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung sind. Dahingegen zeigen andere Studien eine signifikant reduzierte Lebensqualität in der Subgruppe der Betroffenen mit Unzufriedenheit bzgl. des Aspektes des äußeren Genitales [461], der Penislänge und Einschränkungen der Fertilität [480] bzw. ungewollter Kinderlosigkeit und erektiler Dysfunktion [458]. Eine weitere Studie mit 22 männlichen Betroffenen mit BEEK findet zwar eine Tendenz zu einer niedrigeren Lebensqualität bei Unzufriedenheit mit dem Aspekt des äußeren Genitales, diese ist jedoch nicht signifikant [326].

Nicht selten bestehen Ängste bzw. psychosexuelle Adaptationsprobleme: 23,8 % der 21 in einer Studie mittels Fragebogen untersuchten Betroffenen waren diesbezüglich in psychiatrischer Anbindung [464].

Eine Interventionsmethode für psychosexuelle Unterstützung von Jugendlichen (14-16 Jahre) mit BEEK konnte eine Verbesserung des psychosexuellen Befindens und Selbstwertgefühls der 13 Teilnehmer durch ein Programm von insgesamt zwölf multidisziplinär angelegten Treffen zeigen. Die Autor*innen schlussfolgern, dass solche Interventionen zur Entwicklung einer guten Lebensqualität im Erwachsenenalter beitragen könnten [327].

Für weitere Ausführungen zu den psychosozialen Aspekte wird auf [Kapitel 10.3 Psychologische und emotionale Aspekte](#) verwiesen.

Nachsorge

Aufgrund der hohen Prävalenz sexueller Funktions- und Fertilitätsstörungen mit möglichem Einfluss auf die Lebensqualität ist es sinnvoll, Betroffenen mit BEEK ab der Pubertät eine andrologische Nachsorge anzubieten. Diese ist durch Behandelnde durchzuführen, die auf dem Gebiet der sexuellen Entwicklung, sexueller Funktionsstörungen bzw. der Fertilität erfahren sind. Wichtig sind eine Untersuchung des äußeren Genitales, eine Evaluation der sexuellen Funktionen und im Verlauf der Fertilität. Um die Betroffenen bestmöglich zu unterstützen, ist es sinnvoll, diese in diesem Rahmen über die sexuelle Entwicklung aufzuklären und eine psychologische/sexualtherapeutische Unterstützung anzubieten.

Hintergrundinformationen zu 12.34 bis 12.36

Testikuläre Auffälligkeiten

In einer deutschlandweite Studie mit 22 Betroffenen mit BEEK zeigten sich in der Skrotalsonographie Auffälligkeiten bei über 50 % der Betroffenen (davon 23 % intratestikuläre Auffälligkeiten mit 9 % Mikrolithiasis). Bei drei Betroffenen wurde aufgrund von abklärungsbedürftigen intratestikulären Befunden die Indikation für eine Hodenbiopsie gestellt (mit Diagnose einer Keimzellneoplasie in situ sowie einem benignen Sertolizell- bzw. Leydigzell-Tumor bei jeweils einem der Betroffenen). Auch wenn Daten zur Inzidenz von Hodentumoren bei Betroffenen mit BEEK fehlen, erscheint eine Langzeitnachbeobachtung bzgl. testikulärer Pathologien im Hinblick auf eine mögliche Keimzellneoplasie in situ bzw. einen Hodentumor bei Betroffenen mit BEEK sinnvoll [313] sowie ein Leitlinien-gerechtes Vorgehen bei entsprechendem Verdacht. Vor diesem Hintergrund ist eine regelmäßige Selbstuntersuchung der Hoden, wie sie die S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens für alle jungen Männer empfiehlt [463], bei Betroffenen mit BEEK explizit ab der Pubertät zu empfehlen.

12.4 Orthopädische Aspekte bei der Nachsorge

12.37	Konsensbasiertes Statement
EK	Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex haben kein höheres Risiko für eine angeborene Hüftdysplasie. Das Risiko für eine Hüftarthrose scheint nicht erhöht zu sein.
	Konsensstärke: 100 %

Hintergrundinformationen zu 12.37

Menschen mit BEEK werden in der Regel mit einer offenen Symphyse geboren (Ausnahmen stellen u. U. die Varianten der Ekstrophie dar). Daraus können später Probleme wie z. B. eine Hüftgelenksarthrose entstehen. Heutzutage erfolgt postpartum in der Regel ein Ultraschallscreening der Hüften. Im Rahmen des primären Blasenverschlusses erfolgt meist entweder eine Symphysenzuggurtung bzw. eine Osteotomie. Unabhängig der verwendeten Methode kommt es meist später wieder zu einem Auseinanderweichen der adaptierten Symphyse.

In einer Studie an 17 postpubertären Menschen mit BEEK (drei Frauen und 14 Männer) konnte Kertai und Mitarbeiter*innen zeigen, dass es trotz einer durchschnittlichen Symphysendistanz von 5,1 cm (Spanne: 2,8-8,5 cm) sich keine Einschränkung der Funktion des Hüftgelenkes ergab. Bei einem Betroffenen fanden sich radiologisch Anzeichen einer geringen Hüftgelenksarthrose, die klinisch komplett asymptomatisch war [124]. Kaar und Mitarbeiter*innen fanden bei 6/13 Betroffenen im durchschnittlichen Alter von 24 Jahren (Spanne: 17-36 Jahre) Anzeichen einer milden Hüftdysplasie und bei drei von 13 Anzeichen ein ausgeprägten Hüftdysplasie. Keiner der Betroffenen hatte eine klinische Beeinträchtigung und keiner Anzeichen einer Arthrose [481]. Dies unterstreicht die Notwendigkeit des postpartalen Hüftgelenksscreening. Sutherland und Mitarbeiter*innen fanden bei 2/15 Betroffenen Anzeichen einer geringen Hüftdysplasie. Zehn von 15 zeigten eine Außenrotation der Füße beim Gehen. Keiner der Betroffenen hatte klinische Symptome bzw. Einschränkungen in der Bewegung, unabhängig davon, ob eine Osteotomie durchgeführt wurde oder nicht [482]. In einer früheren Studie fanden Kantor und Mitarbeiter*innen bei 20 Betroffenen mit BEEK - 14 hatten eine Osteotomie – keine orthopädischen Probleme trotz einer teils ausgeprägten (bis 11,5 cm) Abstand der Symphyse. Kein Betroffener hatte ein Hüftdysplasie [483].

Eine Studie, die den Gang bei 19 Adoleszenten (14+/- 8 Jahre), sechs mit Status post Osteotomie und 13 ohne, untersuchte, zeigte, dass es zu einem signifikanten, aber mäßig ausgeprägten Unterschied in der Ganganalyse im Vergleich zu einer Kontrollpopulation kommt. Keiner/Keine der Teilnehmer*innen hatte klinische Symptome oder eine Beeinträchtigung durch die leichte Außenrotation – unabhängig von der Osteotomie [192].

12.5 Sekundäre Tumore

12.38	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eltern und Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen über das erhöhte Risiko für einen Blasentumor informiert werden.
	Konsensstärke: 100 %
12.39	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eltern und Betroffene mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex sollen im Falle einer Harnableitung mit Darmsegmenten über das erhöhte Risiko einer Entwicklung eines malignen Tumors am Übergang vom Darm zum Urothel bzw. im Darmsegment informiert werden.
	Konsensstärke: 100 %
12.40	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei zunehmender Dilatation des oberen Harntraktes, symptomatischer Harntransportstörung oder einer schmerzlosen Makrohämaturie soll zeitnah bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex ein Tumor mittels Endoskopie, Magnetresonanztomographie/Computertomographie und ggf. Biopsie in einem Zentrum ausgeschlossen werden.
	Konsensstärke: 100 %
12.41	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Blasenaugmentation mittels Darmsegmenten sollte eine jährliche Endoskopie der Blase 10-15 Jahre nach der Augmentation zum Ausschluss eines sekundären Blasentumors empfohlen werden.
	Konsensstärke: 100 %
12.42	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit einer kontinenten analen Harnableitung soll ab dem zehnten postoperativen Jahr eine jährliche endoskopische Verlaufskontrolle der Ureterimplantationsstelle empfohlen werden.

12.42	Konsensbasierte Empfehlung
	Konsensstärke: 100 %
12.43	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Erfolgt bei Betroffenen mit Blasenektrophie-Epispadie Komplex mit einer Implantation der Ureter in ein Darmsegment eine operative Revision (Ureterreimplantation oder Umwandlung der Harnableitung), dann soll der Ureterstumpf vollständig entfernt werden.
	Konsensstärke: 100 %

Menschen mit BEEK haben heutzutage wahrscheinlich eine der normalen Bevölkerung entsprechende Lebenserwartung, wobei das Risiko für Tumoren der Blase bzw. der Harnableitung erhöht erscheint.

Hoden

Auf die Möglichkeit von Pathologien im Bereich der Hoden wurde bereits im Kapitel [12.3.2.2 Sexualität und Fertilität](#) eingegangen. So zeigten sich in einer Studie bei 22 Männern eine Keimzellneoplasie in situ als Präkursorläsion eines malignen Keimzelltumors sowie zwei gutartige Hodentumoren [313]. Über eine möglicherweise erhöhte Inzidenz von malignen Hodentumoren beim BEEK kann anhand der fehlenden Literatur keine Aussage getroffen werden.

Prostata

Das Prostatakarzinom ist mit zunehmendem Alter einer der häufigsten Tumoren bei Männern. Ob die Inzidenz bei Menschen mit BEEK erhöht oder erniedrigt ist, kann aufgrund fehlender Literatur nicht beurteilt werden. In einem Fallbericht zeigte sich, dass die chirurgische Entfernung der Prostata aufgrund der vorangegangenen Rekonstruktionen schwierig ist. Bei weiterhin nachweisbaren prostataspezifischen Antigen (PSA) und postoperativer Inkontinenz erfolgte anschließend die Zystektomie und Anlage eines Ileum-Konduits, bei weiter persistierenden PSA die lokale Strahlentherapie mit Hormontherapie. Danach war das PSA nicht mehr nachweisbar [484]. Bei steigender Lebenserwartung werden voraussichtlich mehr Männer mit BEEK ein Prostatakarzinom entwickeln. Diagnostik und Therapie hat dann entsprechend der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom zu erfolgen [485].

Tumore der inneren und äußeren weiblichen Genitale

Anhand der Literatur können keine Angaben über eine erhöhte oder verminderte Inzidenz getroffen werden. Ein Fallbericht mit einem Borderline-Karzinom des Ovars zeigt, dass man dies bei Raumforderungen im Becken in die Differentialdiagnose mit einbeziehen muss [486].

Blase

Hintergrundinformationen zu 12.38 bis 12.43

In einer frühen amerikanischen Langzeitstudie mit 103 Betroffenen mit BEEK entwickelten vier Betroffene im durchschnittlichen Alter von 42 Jahren (Spanne: 31-52 Jahren) ein Adenokarzinom in der Blase, zwei der vier Betroffenen verstarben am metastierten Tumor. Ein Betroffener hatte ein Carcinoma in situ der belassenen Blase und verstarb zwei Jahre nach Diagnosestellung. Von den 40 Betroffenen mit einer Ureterosigmoidostomie in der gleichen Serie, entwickelten zwei gutartige Polypen an der Ureterimplantationsstelle, einer einen malignen (nach 26 Jahren). Keiner dieser Patient*innen verstarb [487]. Das erhöhte Risiko für Blasenkarzinome wurde auch in einer frühen Arbeit aus Baltimore/USA nachgewiesen, wo drei von 42 Betroffenen mit BEEK ein Adenokarzinom der Blase hatten, einer zusätzlich ein Plattenepithelkarzinom [488]. Ähnliches konnten auch Smeulders und Woodhouse aus London aufzeigen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 35 Jahren entwickelten drei von 28 Betroffenen mit einer Implantation der Ureteren in das Sigma ein Adenokarzinom, zwei verstarben am Tumor, einer hatte ein Carcinoma in situ und zehn benigne Adenome. Vier der 61 Betroffenen entwickelten einen malignen Tumor in der Blase bzw. Blasenrest nach Harnableitung; drei verstarben tumorbedingt [489]. In einer Serie aus Pakistan erfolgte bei 17 Jugendlichen/erwachsenen Betroffenen (Spanne: 17-36 Jahren) mit zumeist unbehandelter BEEK die Zystektomie und Anlage einer kontinenten analen Harnableitung. Histologisch zeigte sich 15 x eine Zystitis glandularis, 2 x eine Plattenepithelmetaplasie und 1 x ein sarkomatoides Karzinom der Blase [462]. In einer brasilianischen Nachbeobachtungsstudie verstarb einer von 67 erwachsenen brasilianischen Betroffenen mit BEEK am metastasierten Blasenkarzinom im Alter von 31 Jahren [406]. In einer kürzlich erschienenen Umfrage unter Erwachsenen mit BEEK fanden sich unter 158 Betroffenen drei Personen, wobei zwei einen malignen Blasentumor (1,9 %) und einer ein Harnröhrenkarzinom entwickelt hatten. Von den drei Personen mit malignen Blasentumor wurden zwei zystektomiert und einer erhielt eine Radio-Chemotherapie [375].

Intestinale Metaplasien werden als Risikofaktor für die Entstehung von Blasentumoren diskutiert. Corica und Mitarbeiter*innen konnten in einer Multizenterstudie bei 53 Betroffenen mit BEEK zeigen, dass eine intestinale Metaplasie der Blase kein eindeutiger Risikofaktor für die Entstehung eines Adenokarzinoms der Blase im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 14 Jahren (Spanne 0,9 – 53 Jahre) darstellt [490].

In einer Übersichtsarbeit fand Husmann bis 2009 20 publizierte Fälle mit Karzinomen nach Blasenaugmentation, die aufgrund einer angeborenen Fehlbildung erfolgten. Drei der 20 Betroffene hatten eine Blasenektrophie (2 x mit Ileum, 1 x Kolon), alle hatten ein lymphonodal metastasiertes fortgeschrittenes Adenokarzinom [491]. Kardos und Mitarbeiter*innen fanden bei routinemäßig durchgeführten Endoskopien mit Biopsien bei Betroffenen mit einer Blasenaugmentation mit Kolon (n=19) und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19,6 Jahren (Spanne: 13-27 Jahre) in den Biopsien

Metaplasien, aber kein Karzinom [492]. Eine jährliche diagnostische unselektionierte Endoskopie aller augmentierter Individuen in den USA diskutierte Husmann in Hinblick auf die Kosten-Nutzen-Relation kritisch [491]. Jedoch sieht er bei jeglicher klinischer Symptomatik und bei allen Individuen, die vor 50 Jahren augmentiert worden sind, immunsupprimiert oder chronisch Virus-infiziert sind, die Indikation zu regelmäßigen zystoskopischen Kontrollen [491]. Werden die Tumoren frühzeitig diagnostiziert, so ist eine kurative Therapie möglich.

Im Rahmen der operativen Resektion müssen bei organüberschreitenden Tumoren unter Umständen auch plastische Verfahren zur Anwendung kommen, um den Bauchwanddefekt zu decken [493].

Werden die Ureteren in das Sigma oder in das Rektum implantiert (z. B. bei der Ureterosigmoidostomie, Sigma-Rektum-Pouch, Rektum-Blase etc.), besteht ein erhöhtes Risiko zur Karzinomentwicklung an der Implantationsstelle. In einer Übersichtsarbeit der publizierten Daten der letzten zwanzig Jahre fanden Ragu und Mitarbeiter*innen 23 Patient*innen, die ein Adenokarzinom bzw. einmal auch einen Karzinoidtumor entwickelten. Nur ein Viertel der Patient*innen befanden sich unter regelmäßiger Kontrolle, bei fünf von 23 entwickelte sich das Karzinom am zurückgelassenen Ureterstumpf im Falle einer Konversion [494]. Gobet und Mitarbeiter*innen aus der Schweiz fanden bei 25 Betroffenen mit Ureterosigmoidostomie nach einer Nachbeobachtung von 50 Jahren (Spanne: 37-69 Jahre) bei einem Betroffenen ein Adenokarzinom und bei fünf benigne Adenome während den Routinekontrollen [390]. Im Gegensatz dazu fanden Petterson und Mitarbeiter*innen aus Schweden bei 7 von 25 Betroffenen mit Ureterosigmoidostomie ein Kolonkarzinom. Die Karzinome wurden durchschnittlich 38 Jahre (Spanne: 23-55 Jahre) nach der Harnableitung diagnostiziert. Eine regelmäßige endoskopische Überwachung war nicht erfolgt und drei der Tumoren entstanden an dem zurückgelassenen Ureterstumpf nach Umwandlung der Harnableitung [495]. In einer frühen Publikation zeigten Zabbo und Kay bei 87 Betroffenen mit Ureterosigmoidostomie aufgrund einer Blasenektrophie eine Inzidenz von 11 % Adenokarzinome. Sechs Patient*innen ohne Screening verstarben, vier Patient*innen leben tumorfrei, zwei der Karzinome wurden im Rahmen des Screenings entdeckt [496].

Die meisten Tumoren entwickeln sich frühesten 10-20 Jahren nach Anlage einer Harnableitung, Blasenaugmentation bzw. in der nicht-augmentierten Blase/Blasenrest. Insofern scheint es sinnvoll frühesten 10-15 Jahre postoperativ mit einem Screening anzufangen. Eltern (vorzugsweise in der ersten 10 Lebensjahren des Kindes) und später die Betroffenen selbst, wenn sie einsichtsfähig sind, sollen über das erhöhte Risiko informiert werden.

13. Clinical pathways

Latexallergiescreening-Tool

(siehe Empfehlungen und Hintergrundtexte zu 4.9, 6.3 und 7.4)

Alle BEEK-Betroffenen

- gehören zur Hochrisikogruppe.
- sollen präoperativ anamnestisch gescreent werden (Suche nach Atopieneigung und Kreuzallergien, gehäufte Operationen in den ersten Lebensjahren etc.).
- sollen bei vorherigem allergischen Ereignis diagnostisch abgeklärt werden.
- sind latexfrei zu behandeln.
- mit Nachweis einer Latexallergie, sollen entsprechende Ausweise und selbstinjizierbare Epinephrinmedikamente nach den aktuellen Standards ausgehändigt bekommen.

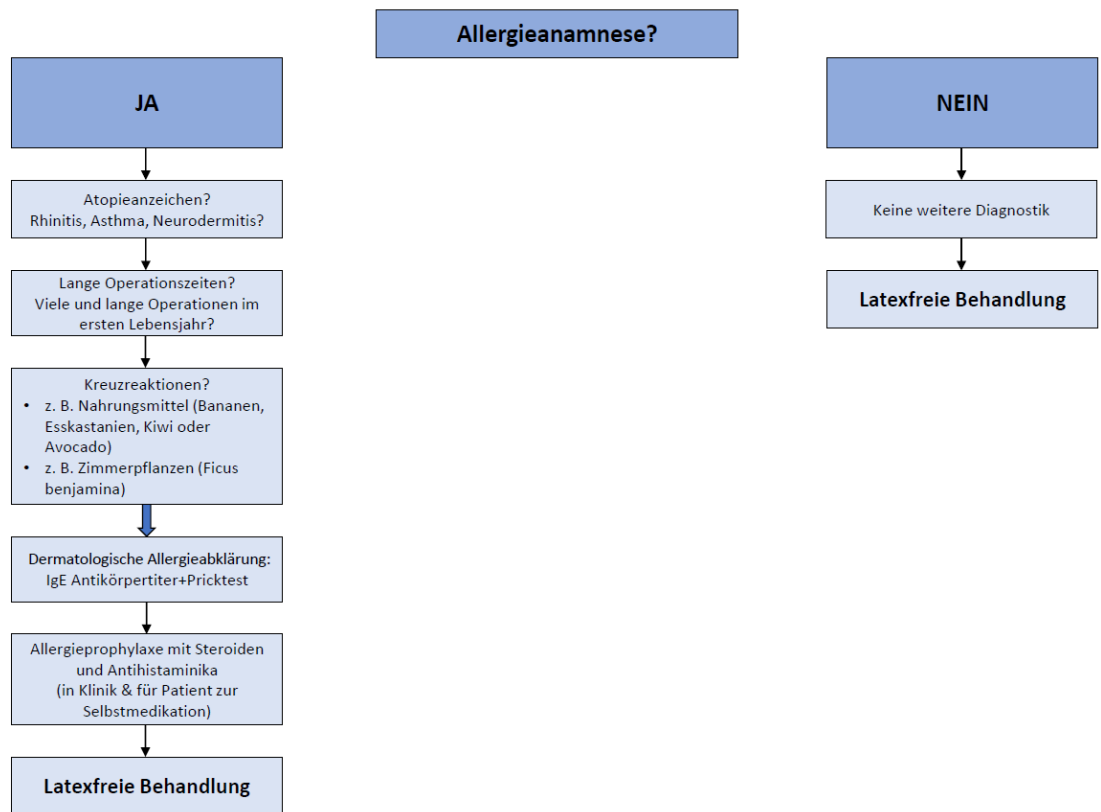


Abbildung 5: Clinical Pathway Latexallergiescreening

Harnwegsinfektionen

(siehe Empfehlungen und Hintergrundtexte zu 10.1, 12.5 und 12.6)

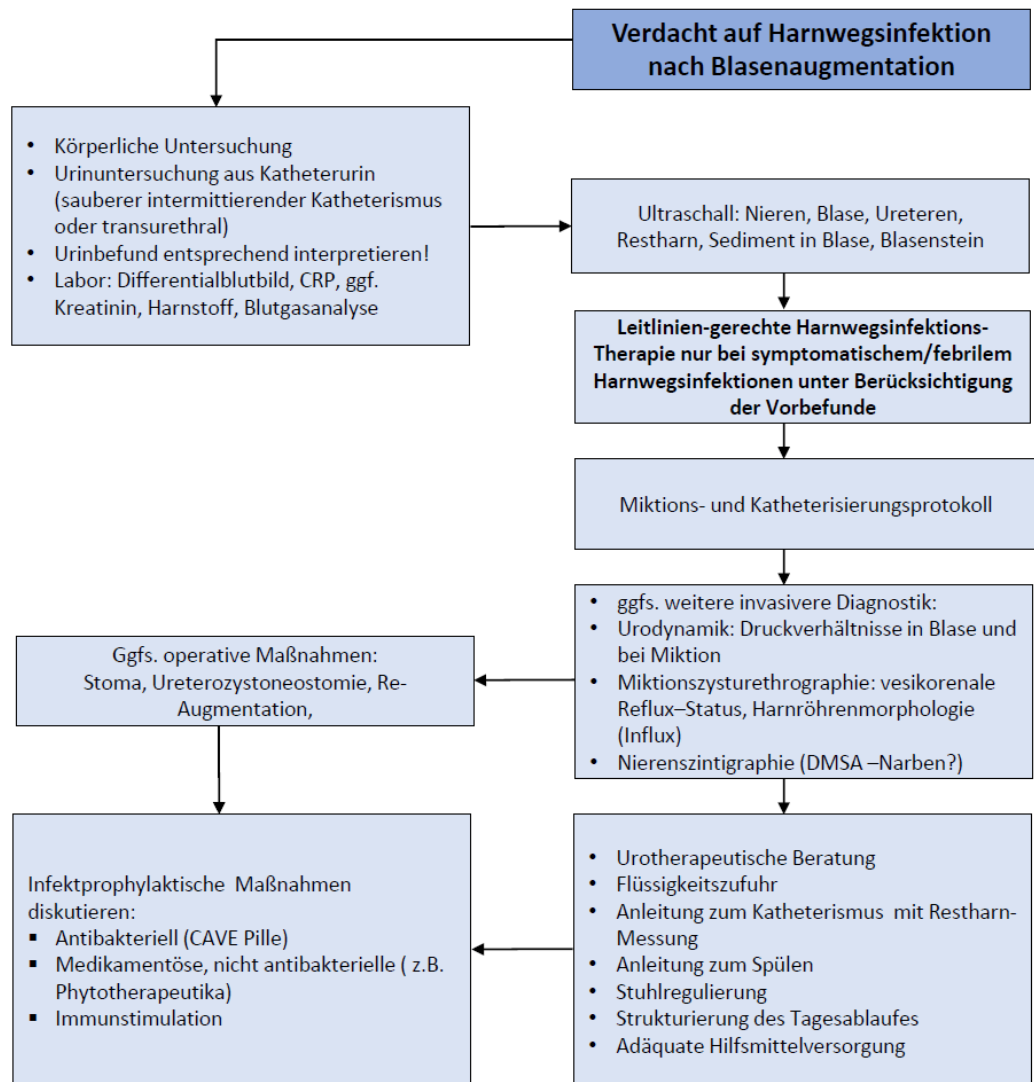


Abbildung 6: Clinical Pathway Verdacht auf HWI nach Blasenaugmentation

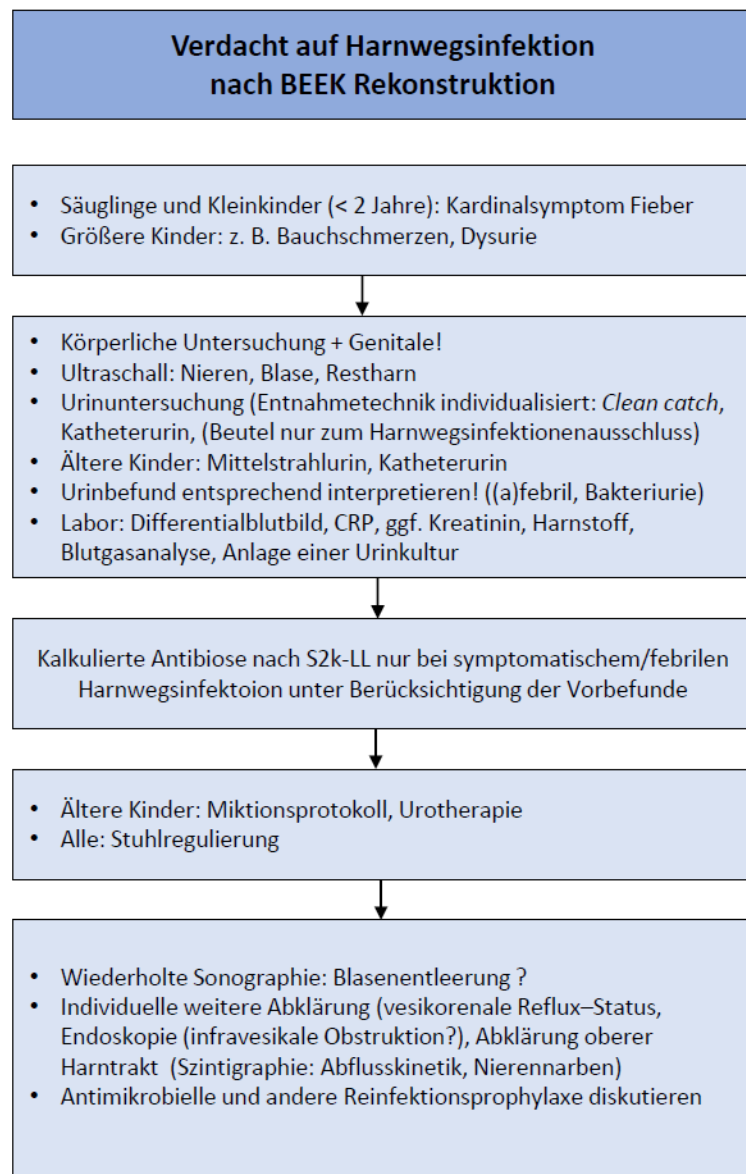


Abbildung 7: Clinical Pathway Verdacht auf HWI nach Rekonstruktion

Harninkontinenz

(siehe Empfehlungen und Hintergrundtexte im Kapitel [11. Kontinenzkonzepte](#))

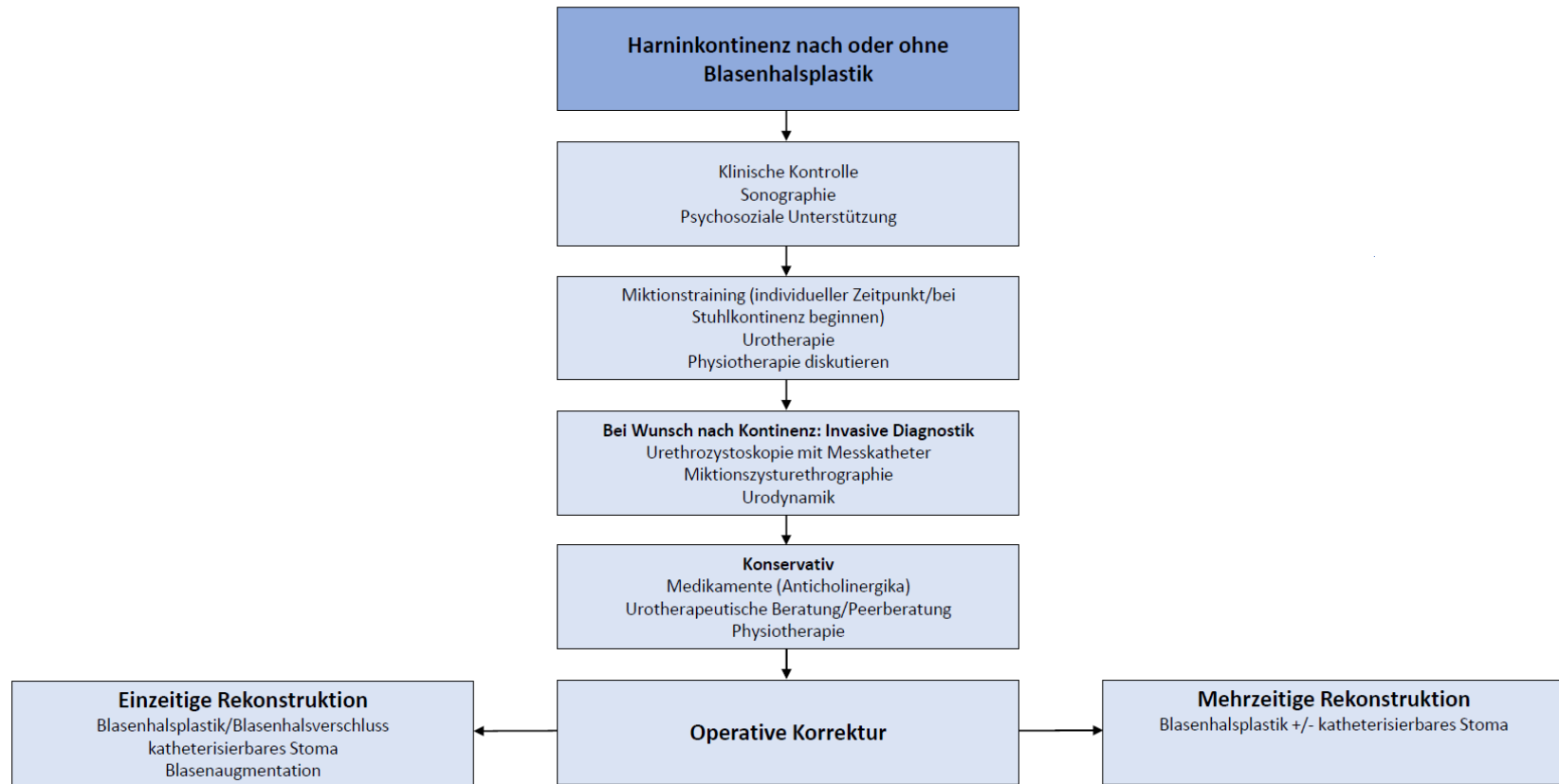


Abbildung 8: Clinical Pathway Harninkontinenz



14. Forschungsbedarf

Viele der in dieser Leitlinie analysierten Fragestellungen müssen in Zukunft erneut und erweitert strukturiert bearbeitet werden, um auf einem höheren Evidenzlevel patientenbezogene outcomerelevante Empfehlungen geben zu können.

14.1 Grundlagenforschung

Im Bereich der genetischen Risikofaktoren (z. B. Mikroduplikation 22q11.2; *SLC20A1*-Gen respektive *ISL1*-Gen) zur Krankheitsentstehung des BEEK sowie zur Blasenkrebs-Prädisposition von Betroffenen mit BEEK besteht weiterhin ein erhöhter Forschungsbedarf.

Genomweite Assoziationsstudien bei Ekstrophiepatienten und Transkriptom-Analysen von Ekstrophie-relevantem murinen und humanen embryonalem Blasengewebe deutet darauf hin, dass Suszeptibilitätsgene für die Entstehung einer Ekstrophie auch Suszeptibilitätsgene für die Entstehung von Blasenkrebs darstellen. Bessere Erkenntnisse über diese genetischen Risikofaktoren könnten die Prävention verbessern und somit die Krankheitslast und Komorbiditäten in der Bevölkerung senken.

Trotz grundlegender Bemühungen die Ätiologie, Pathologie und auch das Wachstumspotential der ekstrophen Blase besser zu verstehen, gibt es immer noch keine histopathologischen, biochemischen oder molekularen Parameter, anhand derer die genuine Entwicklungsprognose der Blase abgeschätzt werden könnte. Die aktuellen Langzeitstudien haben gezeigt, dass als Folge des historischen Vorgehens nahezu alle Patienten zu Beginn des Erwachsenenalters eine Form der Blasenaugmentation haben bzw. einen Katheterismus durchführen, um kontinent zu werden. Dennoch sind diese Operationen aufgrund der bekannten Risiken und der verbundenen potentiellen Langzeitkomplikationen nicht unproblematisch. Dies anachronistische Vorgehen zu verhindern oder zumindest geplant durch ein zielführenderes Vorgehen zu erreichen, wäre ein zwar nicht neuer, aber weiterhin wichtiger Handlungs- und Entscheidungsaspekt, den wir aber aufgrund der unzureichenden Datenlage augenblicklich noch nicht wirklich verbessern können.

14.2 Klinische Forschungsfragen

Definition von BEEK spezifischer Normalität

Folgende Begriffe sollten international akzeptiert und für den BEEK spezifisch definiert werden:

Kontinenz: Neben der Definition eines einheitlichen Kontinenzbegriffes unter Berücksichtigung der individuellen Ressourcen ist es notwendig alters- und geschlechtsspezifische Instrumente zur Kontinenzevaluation zu entwickeln.

Blasenfunktion: Definition einer normalen Blasenkapazität und normaler urodynamischer Messwerte bei Betroffenen mit BEEK

Genitalfunktion: Definition einer „normalen“ Genitalfunktion und „normalen“ Ejakulation beim BEEK.

Nierenabflusssituation: Definition einer „normalen“, passageren und obstruktiven Dilatation des Harntraktes beim BEEK

Genitalwahrnehmung und mögliche Ersatzmaßnahmen

In Zeiten des öffentlichen Anerkennens von Diversität und einer zunehmenden, nicht mehr an Normen orientierten Individualität - insbesondere in Hinblick auf das Aussehen der Genitalien - bleibt die Frage zur Indikation eines Penisersatzes beim BEEK abzuwarten. Diese muss im sozialen, psychologischen und soziokulturellen Kontext der sich ändernden Gesellschaft klar definiert werden. Chirurgische Erfahrungen aus der Transgendermedizin sind hilfreich.

Konservative Kontinenzkonzepte

Ob, wie und zu welchem Zeitpunkt Urotherapie zum Erlangen von Kontinenz wirksam ist und zu welchem Zeitpunkt die Physiotherapie zur bestmöglichen Unterstützung der Kontinenzentwicklung eingebunden werden sollte, sind weitere praxisrelevante Forschungsfragen.

Alterungsprozesse

In der Langzeitbegleitung von Betroffenen mit BEEK stehen folgende Fragen im Fokus, welche die medizinische Langzeitbegleitung verbessern können:

- Wie altern die ekstophe Blase und die rekonstruierten Reservoirs?
- Wie wirkt sich das metabolische Syndrom auf Menschen mit BEEK aus (Harn- und Stuhlinkontinenz, Adipositas, Erkrankungen der Bauchwand und des Beckenbodens, Erkrankungen der Hüften) und wie können diese Auswirkungen rational therapiert werden?
- Bedeutung der Komorbiditäten, auch Karzinome, im Alterungsprozess beim BEEK?

Interventionsstudien

Einfaches Aufführen von anomaliebedingten Defekten oder Krankheitsresiduen ist nicht mehr zeitgemäß, da es Hinweise gibt, dass Psychoedukation zur Verbesserung der Lebensqualität beiträgt [327]. Es müssen mehr Interventionsprogramme etabliert und in ihrer Wirksamkeit evaluiert werden, am besten schon nach Diagnosestellung. Zudem wäre die Frage interessant, inwieweit psychologische Unterstützung von Geburt an durch ein multidisziplinäres Team von Fachleuten die psychosozialen Aspekte und das soziale Gefüge der Familien, Zugehörigen und Betroffenen verbessern kann.

Patientenorientierte Themenwahl in klinischer Forschung

Da in einer Patientenbefragung signifikante Unterschiede in der Themenwahl zwischen Fachpersonal und Betroffenen offensichtlich wurden, sollte durch eine patientenzentrierte Forschung mehr Wert auf die Bedürfnisse der Patient*innen und ihrer Zugehörigen gelegt werden [497]. Für Betroffene und deren Zugehörige scheinen insbesondere Bedarfe an Informationen zum Zugang zu spezialisierten Zentren und der Selbsthilfegruppe sowie aktuelle Forschungsfragen von Interesse zu sein.

14.3 Forschungsnetzwerke

Historisch haben sich weltweit immer wieder an einzelnen BEEK-Zentren feste Konzepte entwickelt, welche nach Erfahrungen durchgeführt wurden und nicht

auf der Basis von vergleichenden Studien entstanden sind. Naturgemäß können hier - bei adäquater Nachsorge und aufgrund der strukturierten Expertise - langfristig gute Ergebnisse erreicht werden. Exemplarisch hierfür ist das Zentrum in Baltimore zu nennen, das auf eine beeindruckende Institutsdatenbank mit 1485 Betroffenen blicken kann [498]. Leider ermöglichen auch große monozentrische Erhebungen keine vergleichenden Ergebnisse, wie sie durch instituts- und länderübergreifende Konsortien wie z. B. in Amerika möglich wurden [391, 499-501]. Daher ist die Gründung nationaler und internationaler Konsortien mehrerer Institutionen/Zentren, die auch länder- und kulturübergreifend aufgestellt sind, sinnvoll. Dies würde erlauben, einzelne Zentren mit eigener Herangehensweise zu erhalten, die Versorgung und Forschung jedoch insgesamt durch den dann möglichen Vergleich zweier Methoden zu verbessern.

Nachdem die Förderung für die deutsche CURE-Net Datenbank (www.cure-net.de) durch das Bundesministeriums für Bildung und Forschung von 2009–2012 über Anträge bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft lediglich bis 2017 fortgeführt werden konnte, bleibt abzuwarten, inwieweit die strukturellen und finanziellen Schwierigkeiten gelöst werden können [94]. Sehr ambitioniert wurden in dieser Datenerfassung mehr als 1000 Einzelinformationen pro Indexpatient erfasst. Die Fülle der bereits erhobenen Daten von Individuen mit BEEK jeden Alters und die bewährte Akkuratessse in der Datenerhebung und -verarbeitung suchen weltweit ihresgleichen und würden für zukünftige Erhebungen und Auswertungen eine fundierte methodisch stabile qualitativ hochwertige Grundlage ermöglichen. Im Augenblick scheint jedoch das europäische Register der Europäischen Referenzwerke ERN Register (<https://eurogen-ern.eu/what-we-do/registry/>) vielversprechender, welches nach Bearbeitung der Formalien und Verträge im ERN eUROGEN Netzwerk vorangetrieben wird. Die unabhängige Finanzierung der europäischen Union und vertraglichen Zugeständnisse der teilnehmenden Institutionen hinsichtlich dem Verbleib und der Transparenz der Daten scheint einen langfristigeren Bestand von 30 Jahren - auch durch verbindliche europaweite Regelungen - in Aussicht zu stellen.

14.4 Stammzelltherapie

Die regenerative Medizin bietet die Vision einer Heilung, des Gewebeersatzes oder Regeneration ganzer Organe mithilfe von Zellen bzw. Stammzellen. Eine „*restitutio ad integrum*“ zu erreichen, ist die beste aller vorstellbaren Therapien des BEEK. Dabei ist die Idee, zunächst den Sphinkter regenerieren zu können, nicht neu, konnte aber erst kürzlich im Tiermodell für humane Satellitenstammzellen nachgewiesen werden [502]. Sowohl bei der Stressharninkontinenz im Erwachsenenalter [503] als auch der Stuhlinkontinenz liegen positive Erfahrungen vor [504]. Die Hauptproblematik liegt hier weiterhin in der Etablierung klinisch identer Tiermodelle, in der Zellpräparation und -herkunft sowie der Definition von Anzahl und Häufigkeit der nötigen Zellinjektionen bis zum definierten Erfolg. Derzeit wird dazu eine vielversprechende deutsche Studie mit humanen Satellitenstammzellen, die in den Sphinkterdefekt am Blasenhalss nicht voroperierter männlicher Epispadien

im Kindesalter endoskopisch injiziert werden sollen, durchgeführt (EudraCT-Nummer: 2021-002004-13). Die Perspektiven dieser Therapie, sollte sie erfolgreich sein, würden in einer möglichen minimal-invasiven „dosierten infravesikalen“ Widerstandserhöhung und damit schrittweisen Kontinenzentwicklung des gesamten BEEK zum Schutz des oberen Harntraktes bestehen.

Die Entwicklung von Organoiden erlaubt aktuell basisexperimentelle Untersuchungen unter anderem der Blase und damit modellhafte Untersuchungen der Biologie von z. B. Blasentumoren [505]. Zudem sind Organoide hilfreich bei der Entwicklung von Blasenersatzmodellen [506].

Die Blasenersatztherapie bzw. die Entwicklung künstlicher Augmentate gestaltet sich insgesamt schwierig. Unklar sind weiterhin der Typ, die Qualität und Quantität von Zellen für die Blasenrekonstruktion, sowie die Eigenschaften der „*scaffolds*“ (Träger bzw. Gerüst), die aufgrund der geforderten Eigenschaften wie Dehnbarkeit und Dichtigkeit mehrlagig und mit komplexen Interaktionen auf Zellebene gestaltet sein müssen [507-510].

15. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Koordination und Redaktion	7
Tabelle 2:	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
Tabelle 3:	Externe Berater	9
Tabelle 4:	Abkürzungen.....	10
Tabelle 5:	Betroffene Organsysteme bei Blasenekstrophie	14
Tabelle 6:	Klinische und anatomische Besonderheiten der BEEK-Varianten.....	16

16. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: <i>Mummy wrap</i> (auch: Meerjungfrauen- oder Igluverband)	69
Abbildung 2: Nachuntersuchungen im ersten Lebensjahr	106
Abbildung 3: Nachuntersuchungen im 2. bis 8. Lebensjahr	107
Abbildung 4: Nachuntersuchungen ab dem 9. Lebensjahr	108
Abbildung 5: Clinical Pathway Latexallergiescreening	167
Abbildung 6: Clinical Pathway Verdacht auf HWI nach Blasenaugmentation	168
Abbildung 7: Clinical Pathway Verdacht auf HWI nach Rekonstruktion.....	169
Abbildung 8: Clinical Pathway Harninkontinenz	170

17. Literatur

1. Ebert, A.K., et al., *The exstrophy-epispadias complex*. Orphanet J Rare Dis, 2009. **4**: p. 23.
2. Zaccara, A., et al., *Delayed complete repair of exstrophy with testosterone treatment: an alternative to avoid glans complications?* Pediatr Surg Int, 2011. **27**(4): p. 417-21.
3. Makedonsky, I.A., *The use of human chorionic gonadotropin (HCG) for penile reconstruction in bladder exstrophy and total epispadias patients*. Eur J Pediatr Surg, 2006. **16**(6): p. 428-31.
4. Gearhart, J.P. and R.D. Jeffs, *The use of parenteral testosterone therapy in genital reconstructive surgery*. J Urol, 1987. **138**(4 Pt 2): p. 1077-8.
5. Hurwitz, R.S., C.R. Woodhouse, and P. Ransley, *The anatomical course of the neurovascular bundles in epispadias*. J Urol, 1986. **136**(1): p. 68-70.
6. Gearhart, J.P., et al., *Prostate size and configuration in adults with bladder exstrophy*. J Urol, 1993. **149**(2): p. 308-10.
7. Grady, R.W. and M.E. Mitchell, *Management of epispadias*. Urol Clin North Am, 2002. **29**(2): p. 349-60, vi.
8. Pippi Salle, J.L., et al., *A ventral rotational skin flap to improve cosmesis and avoid chordee recurrence in epispadias repair*. BJU Int, 2002. **90**(9): p. 918-23.
9. Canon, S., R. Reagan, and S.A. Koff, *Pathophysiology and management of urinary incontinence in case of distal penile epispadias*. J Urol, 2008. **180**(6): p. 2636-42; discussion 2642.
10. Rösch, W., et al., *Comparison of preoperative innervation pattern and postreconstructive urodynamics in the exstrophy-epispadias complex*. Urol Int, 1997. **59**(1): p. 6-15.
11. Kaefer, M., et al., *Urodynamic findings in children with isolated epispadias*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1172-5.
12. Cendron, M., et al., *Anatomic findings associated with epispadias in boys: Implications for surgical management and urinary continence*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(1): p. 42-46.
13. Sol Melgar, R., et al., *Concealed epispadias associated with a buried penis*. J Pediatr Urol, 2016. **12**(6): p. 347-351.
14. Muecke, E.C. and V.F. Marshall, *Subsymphyseal epispadias in the female patient*. J Urol, 1968. **99**(5): p. 622-8.
15. Stec, A.A., et al., *Pelvic floor anatomy in classic bladder exstrophy using 3-dimensional computerized tomography: initial insights*. J Urol, 2001. **166**(4): p. 1444-9.
16. Sponseller, P.D., et al., *The anatomy of the pelvis in the exstrophy complex*. J Bone Joint Surg Am, 1995. **77**(2): p. 177-89.
17. Connolly, J.A., et al., *Prevalence and repair of inguinal hernias in children with bladder exstrophy*. J Urol, 1995. **154**(5): p. 1900-1.
18. Silver, R.I., et al., *Penile length in adulthood after exstrophy reconstruction*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 999-1003.
19. Benz, K.S., et al., *Novel Observations of Female Genital Anatomy in Classic Bladder Exstrophy Using 3-Dimensional Magnetic Resonance Imaging Reconstruction*. J Urol, 2018. **200**(4): p. 882-889.
20. Deans, R., et al., *Reproductive outcomes in women with classic bladder exstrophy: an observational cross-sectional study*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(6): p. 496 e1-6.
21. Ebert, A.K., et al., *Association Between Exstrophy-epispadias Complex And Congenital Anomalies: A German Multicenter Study*. Urology, 2019. **123**: p. 210-220.
22. Woodhouse, C.R. and R. Hirsch, *The anatomy and reconstruction of the adult female genitalia in classical exstrophy*. Br J Urol, 1997. **79**(4): p. 618-22.
23. Cervellione, R.M., et al., *Vaginoplasty in the female exstrophy population: Outcomes and complications*. J Pediatr Urol, 2010. **6**(6): p. 595-9.
24. Mathews, R.I., M. Gan, and J.P. Gearhart, *Urogynaecological and obstetric issues in women with the exstrophy-epispadias complex*. BJU Int, 2003. **91**(9): p. 845-9.
25. Lee, B.R., et al., *Evaluation of smooth muscle and collagen subtypes in normal newborns and those with bladder exstrophy*. J Urol, 1996. **156**(6): p. 2034-6.
26. Mathews, R., J.A. Gosling, and J.P. Gearhart, *Ultrastructure of the bladder in classic exstrophy: correlation with development of continence*. J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1446-9; discussion 1449.
27. Novak, T.E., et al., *Polyps in the exstrophic bladder. A cause for concern?* J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1522-6; discussion 1526.
28. Kasprinski, M., et al., *Urothelial Differences in the Exstrophy-Epispadias Complex: Potential Implications for Management*. J Urol, 2021. **205**(5): p. 1460-1465.
29. Michaud, J.E., et al., *Inflammatory Expression Profiles in Bladder Exstrophy Smooth Muscle: Normalization Over Time*. Urology, 2023. **176**: p. 143-149.

30. Rubenwolf, P., et al., *Persistent urothelial differentiation changes in the reconstructed exstrophic bladder: Congenital or acquired dysfunction of the epithelial barrier?* J Pediatr Urol, 2021. **17**(5): p. 632.e1-632.e7.
31. Johal, N.S., et al., *Functional, histological and molecular characteristics of human exstrophy detrusor.* J Pediatr Urol, 2019. **15**(2): p. 154.e1-154.e9.
32. Lais, A., et al., *Morphometric analysis of smooth muscle in the exstrophy-epispadias complex.* J Urol, 1996. **156**(2 Pt 2): p. 819-21.
33. Mathews, R., et al., *Neural innervation of the newborn exstrophic bladder: an immunohistochemical study.* J Urol, 1999. **162**(2): p. 506-8.
34. Mirone, V., et al., *Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction.* J Urol, 2004. **172**(4 Pt 1): p. 1386-9.
35. Promm, M., et al., *Congenital Heart Defects in Patients with Classic Bladder Exstrophy: A Hitherto Neglected Association?* Eur J Pediatr Surg, 2022. **32**(2): p. 206-209.
36. Maruf, M., et al., *Variant Presentations of the Exstrophy-Epispadias Complex: A 40-Year Experience.* Urology, 2019. **125**: p. 184-190.
37. Anonymous, *Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias: a communication from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.* Teratology, 1987. **36**(2): p. 221-7.
38. Caton, A.R., et al., *Epidemiology of bladder and cloacal exstrophies in New York State, 1983-1999.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007. **79**(11): p. 781-7.
39. Cervellione, R.M., et al., *Prospective study on the incidence of bladder/cloacal exstrophy and epispadias in Europe.* J Pediatr Urol, 2015. **11**(6): p. 337.e1-6.
40. Ebert, A.K., et al., *A Prevalence Estimation of Exstrophy and Epispadias in Germany From Public Health Insurance Data.* Front Pediatr, 2021. **9**: p. 648414.
41. European Commission. *Prevalence charts and tables.* 2023; Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
42. Reutter, H., et al., *Genetics of Bladder-Exstrophy-Epispadias Complex (BEEC): Systematic Elucidation of Mendelian and Multifactorial Phenotypes.* Curr Genomics, 2016. **17**(1): p. 4-13.
43. Boyadjiev, S.A., et al., *Clinical and molecular characterization of the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of 232 families.* BJU Int, 2004. **94**(9): p. 1337-43.
44. Jayachandran, D., et al., *Register based study of bladder exstrophy-epispadias complex: prevalence, associated anomalies, prenatal diagnosis and survival.* J Urol, 2011. **186**(5): p. 2056-60.
45. Reinfeldt Engberg, G., et al., *Maternal and fetal risk factors for bladder exstrophy: A nationwide Swedish case-control study.* J Pediatr Urol, 2016. **12**(5): p. 304.e1-304.e7.
46. Reutter, H., et al., *Phenotype severity in the bladder exstrophy-epispadias complex: analysis of genetic and nongenetic contributing factors in 441 families from North America and Europe.* J Pediatr, 2011. **159**(5): p. 825-831.e1.
47. Siffel, C., et al., *Bladder exstrophy: an epidemiologic study from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and an overview of the literature.* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2011. **157c**(4): p. 321-32.
48. Swerdlow, A.J. and D. Melzer, *The value of England and Wales congenital malformation notification scheme data for epidemiology: male genital tract malformations.* J Epidemiol Community Health, 1988. **42**(1): p. 8-13.
49. Bruch, S.W., et al., *Challenging the embryogenesis of cloacal exstrophy.* J Pediatr Surg, 1996. **31**(6): p. 768-70.
50. Haraguchi, R., et al., *Unique functions of Sonic hedgehog signaling during external genitalia development.* Development, 2001. **128**(21): p. 4241-50.
51. Haraguchi, R., et al., *Molecular analysis of external genitalia formation: the role of fibroblast growth factor (Fgf) genes during genital tubercle formation.* Development, 2000. **127**(11): p. 2471-9.
52. Perriton, C.L., et al., *Sonic hedgehog signaling from the urethral epithelium controls external genital development.* Dev Biol, 2002. **247**(1): p. 26-46.
53. Ching, S.T., et al., *Isl1 mediates mesenchymal expansion in the developing external genitalia via regulation of Bmp4, Fgf10 and Wnt5a.* Hum Mol Genet, 2018. **27**(1): p. 107-119.
54. Draaken, M., et al., *Genome-wide association study and meta-analysis identify ISL1 as genome-wide significant susceptibility gene for bladder exstrophy.* PLoS Genet, 2015. **11**(3): p. e1005024.
55. Wood, H.M., D. Babineau, and J.P. Gearhart, *In vitro fertilization and the cloacal/bladder exstrophy-epispadias complex: a continuing association.* J Pediatr Urol, 2007. **3**(4): p. 305-10.
56. Zwink, N., et al., *Assisted reproductive techniques and risk of exstrophy-epispadias complex: a German case-control study.* J Urol, 2013. **189**(4): p. 1524-9.

57. Marengo, L., N.H. Farag, and M. Canfield, *Body mass index and birth defects: Texas, 2005-2008*. *Matern Child Health J*, 2013. **17**(10): p. 1898-907.
58. Lundin, J., et al., *Further support linking the 22q11.2 microduplication to an increased risk of bladder exstrophy and highlighting LZTR1 as a candidate gene*. *Mol Genet Genomic Med*, 2019. **7**(6): p. e666.
59. Draaken, M., et al., *Classic bladder exstrophy: Frequent 22q11.21 duplications and definition of a 414 kb phenocritical region*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014. **100**(6): p. 512-7.
60. Rieke, J.M., et al., *SLC20A1 Is Involved in Urinary Tract and Urorectal Development*. *Front Cell Dev Biol*, 2020. **8**: p. 567.
61. Reutter, H., E. Shapiro, and J.R. Gruen, *Seven new cases of familial isolated bladder exstrophy and epispadias complex (BEEC) and review of the literature*. *Am J Med Genet A*, 2003. **120a**(2): p. 215-21.
62. Shapiro, E., H. Lepor, and R.D. Jeffs, *The inheritance of the exstrophy-epispadias complex*. *J Urol*, 1984. **132**(2): p. 308-10.
63. Draaken, M., et al., *Isolated bladder exstrophy associated with a de novo 0.9 Mb microduplication on chromosome 19p13.12*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013. **97**(3): p. 133-9.
64. Pierquin, G. and A. Uwineza, *22q11.2 microduplication in a patient with bladder exstrophy and delayed psychomotor development*. *Eur J Hum Genet*, 2012. **20**(suppl 1): p. 89.
65. Beaman, G.M., et al., *22q11.2 duplications in a UK cohort with bladder exstrophy-epispadias complex*. *Am J Med Genet A*, 2019. **179**(3): p. 404-409.
66. Mingardo, E., et al., *A genome-wide association study with tissue transcriptomics identifies genetic drivers for classic bladder exstrophy*. *Commun Biol*, 2022. **5**(1): p. 1203.
67. Reutter, H., et al., *Possible association of Down syndrome and exstrophy-epispadias complex: report of two new cases and review of the literature*. *Eur J Pediatr*, 2009. **168**(7): p. 881-3.
68. Weiss, D.A., et al., *Key anatomic findings on fetal ultrasound and MRI in the prenatal diagnosis of bladder and cloacal exstrophy*. *J Pediatr Urol*, 2020. **16**(5): p. 665-671.
69. Goldman, S., et al., *Prenatal diagnosis of bladder exstrophy by fetal MRI*. *J Pediatr Urol*, 2013. **9**(1): p. 3-6.
70. Gearhart, J.P., et al., *Criteria for the prenatal diagnosis of classic bladder exstrophy*. *Obstet Gynecol*, 1995. **85**(6): p. 961-4.
71. Ben-Neriah, Z., et al., *OEIS complex: prenatal ultrasound and autopsy findings*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. **29**(2): p. 170-7.
72. Mallmann, M.R., et al., *Isolated bladder exstrophy in prenatal diagnosis*. *Arch Gynecol Obstet*, 2019. **300**(2): p. 355-363.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“)*, Gemeinsamer Bundesausschuss, Editor. 2021.
74. von Kaisenberg, C., et al., *Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III)*. *Ultraschall Med*, 2016. **37**(3): p. 297-302.
75. Merz, E., et al., *[Updated quality requirements regarding secondary differentiated ultrasound examination in prenatal diagnostics (= DEGUM level II) in the period from 18 + 0 to 21 + 6 weeks of gestation]*. *Ultraschall Med*, 2012. **33**(6): p. 593-6.
76. Kähler, C., et al., *Updated DEGUM Quality Requirements for the Basic Prenatal Screening Ultrasound Examination (DEGUM Level I) between 18+0 and 21+6 weeks of gestation*. *Ultraschall Med*, 2020. **41**(5): p. 499-503.
77. Bronshtein, M., I. Bar-Hava, and Z. Blumenfeld, *Differential diagnosis of the nonvisualized fetal urinary bladder by transvaginal sonography in the early second trimester*. *Obstet Gynecol*, 1993. **82**(4 Pt 1): p. 490-3.
78. Yiee, J. and D. Wilcox, *Abnormalities of the fetal bladder*. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2008. **13**(3): p. 164-70.
79. Goyal, A., et al., *Antenatal diagnosis of bladder/cloacal exstrophy: challenges and possible solutions*. *J Pediatr Urol*, 2012. **8**(2): p. 140-4.
80. Wiesel, A., et al., *Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries*. *Eur J Med Genet*, 2005. **48**(2): p. 131-44.
81. Mallmann, M.R., et al., *Omphalocele-Exstrophy-Imperforate Anus-Spinal Defects Complex: Associated Malformations in 12 New Cases*. *Fetal Diagn Ther*, 2017. **41**(1): p. 66-70.
82. Revels, J.W., et al., *An Algorithmic Approach to Complex Fetal Abdominal Wall Defects*. *AJR Am J Roentgenol*, 2020. **214**(1): p. 218-231.
83. Barseghyan, K., et al., *Complementary roles of sonography and magnetic resonance imaging in the assessment of fetal urinary tract anomalies*. *J Ultrasound Med*, 2008. **27**(11): p. 1563-9.

84. Calvo-Garcia, M.A., et al., *Fetal MRI of cloacal exstrophy*. *Pediatr Radiol*, 2013. **43**(5): p. 593-604.
85. Goto, S., et al., *Prenatal findings of omphalocele-exstrophy of the bladder-imperforate anus-spinal defects (OEIS) complex*. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2012. **52**(3): p. 179-81.
86. Faghihimehr, A., et al., *Fetal MR imaging in urogenital system anomalies*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019. **32**(20): p. 3487-3494.
87. Bahlmann, F., *Pränatale Diagnostik in der Urologie*. *Die Urologie*, 2015: p. 1-22.
88. Bey, E., et al., *Outcomes of pregnancy and delivery in women with continent lower urinary tract reconstruction: systematic review of the literature*. *Int Urogynecol J*, 2021. **32**(7): p. 1707-1717.
89. Ricci, G., et al., *Latex allergy in subjects who had undergone multiple surgical procedures for bladder exstrophy: relationship with clinical intervention and atopic diseases*. *BJU Int*, 1999. **84**(9): p. 1058-62.
90. Monitto, C.L., et al., *Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients*. *Anesth Analg*, 2010. **110**(5): p. 1310-7.
91. Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM), *Empfehlungen für die strukturellen Voraussetzungen der perinatologischen Versorgung in Deutschland*. AWMF Registry No. 087/001, 2021.
92. Hubbard, J.M. and K.R. Gattman, *Parent-Infant Skin-to-Skin Contact Following Birth: History, Benefits, and Challenges*. *Neonatal Netw*, 2017. **36**(2): p. 89-97.
93. Ebert, A.K., [The German research network CURE-Net : A benefit for patients with rare diseases]. *Der Urologe. Ausg. A*, 2017. **56**(7): p. 905-909.
94. Jenetzky, E., et al., *Nationales Register für kongenitaleuro-rektale Fehlbildungen (CURE-Net)*. *Klin Padiatr*, 2010. **222**(S 01): p. GNPI_PO_54.
95. Pinto, D., D. Martin, and R. Chenhall, *The involvement of patient organisations in rare disease research: a mixed methods study in Australia*. *Orphanet J Rare Dis*, 2016. **11**: p. 2.
96. DGGG; DGHWi, *S3 Leitlinie Vaginale Geburt am Termin*. Vol. 1.0. 2020, AWMF-Register Nr. 015/083.
97. Klinge, J., et al., *Schwerere Narkosezwischenfall durch Sensibilisieren auf Latex - letaler Verlauf bei einem 3-jährigen Patienten mit Blasenexstrophie*. *Monatsschrift Kinderheilkd*, 1994. **142:784-786**
98. Ellison, J.S., et al., *Impact of concomitant hernia repair at the time of complete primary repair of bladder exstrophy*. *J Pediatr Urol*, 2016. **12**(4): p. 211.e1-5.
99. Lee, T., et al., *Timing of inguinal hernia following complete primary repair of bladder exstrophy*. *J Pediatr Urol*, 2021. **17**(1): p. 87.e1-87.e6.
100. Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V., *S3-Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus*. AWMF-Registernummer 092/001, 2018.
101. Stec, A.A., N. Baradaran, and J.P. Gearhart, *Congenital renal anomalies in patients with classic bladder exstrophy*. *Urology*, 2012. **79**(1): p. 207-9.
102. Ebert, A.K., et al., *Is the bladder exstrophx-epispadias complex a risk factor for congenital hip dysplasia?: A survey of the multicenter german cure-net*. *ESPU Virtual joint Onlinemeeting*, 2020. **S-13-6 (SO)**.
103. Ruscher, C., *Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (MRSA) in medizinischen und pflegerischen Einrichtungen*. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2014. **57**(6): p. 695-732.
104. Ebert, A.K., et al., *Treatment Strategies and Outcome of the Exstrophy-Epispadias Complex in Germany: Data From the German CURE-Net*. *Front Pediatr*, 2020. **8**: p. 174.
105. Hollowell, J.G., et al., *Bladder function and dysfunction in exstrophy and epispadias*. *Lancet*, 1991. **338**(8772): p. 926-8.
106. Gupta, A., et al., *Bladder exstrophy: Comparison of anatomical bladder neck repair with innervation preserving sphincteroplasty versus Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction*. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2013. **18**(2): p. 69-73.
107. Leclair, M.D., et al., *Primary female epispadias: Perineal approach or Kelly repair?* *J Pediatr Urol*, 2018. **14**(1): p. 33-39.
108. Pathak, P., et al., *Complete primary repair of bladder exstrophy: a systematic review*. *J Pediatr Urol*, 2020. **16**(2): p. 149-153.
109. Wu, W.J., et al., *Delaying primary closure of classic bladder exstrophy: When is it too late?* *J Pediatr Urol*, 2020. **16**(6): p. 834.e1-834.e7.
110. Baradaran, N., et al., *Delayed primary repair of bladder exstrophy: ultimate effect on growth*. *J Urol*, 2012. **188**(6): p. 2336-41.
111. Grady, R.W. and M.E. Mitchell, *Complete primary repair of exstrophy*. *J Urol*, 1999. **162**(4): p. 1415-20.

112. Chalfant, V., et al., *An evaluation of perioperative surgical procedures and complications in classic bladder exstrophy patients Using the National Surgical Quality Improvement Program-Pediatric (NSQIP-P)*. J Pediatr Urol, 2022. **18**(3): p. 354.e1-354.e7.
113. Baker, L.A. and J.P. Gearhart, *The staged approach to bladder exstrophy closure and the role of osteotomies*. World J Urol, 1998. **16**(3): p. 205-11.
114. Promm, M., et al., *Expression of Low Affinity Nerve Growth Factor Receptor p75 in Classic Bladder Exstrophy*. Front Pediatr, 2021. **9**: p. 634343.
115. Rudin, L., M. Tannenbaum, and J.K. Lattimer, *Histologic analysis of the exstrophied bladder after anatomical closure*. J Urol, 1972. **108**(5): p. 802-7.
116. Ahn, J.J., et al., *Early versus delayed closure of bladder exstrophy: A National Surgical Quality Improvement Program Pediatric analysis*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(1): p. 27.e1-27.e5.
117. Rösch, W.H. and R. Stein, *Epispadie, Blasenekstrophie*, in *Die Urologie*, M.S. Michel, Thüroff, J.W., Janetschek, G., Wirth, M.P., Editor. 2022, Springer Reference Medizin: Berlin, Heidelberg.
118. Bueno-Jiménez, A., et al., *Preliminary results of complete delayed primary bladder exstrophy reconstruction in male patients*. Cir Pediatr, 2020. **33**(2): p. 75-78.
119. Martin, L.D., et al., *Comparison between epidural and opioid analgesia for infants undergoing major abdominal surgery*. Paediatr Anaesth, 2019. **29**(8): p. 835-842.
120. Okonkwo, I., et al., *Continuous caudal epidural analgesia and early feeding in delayed bladder exstrophy repair: a nine-year experience*. J Pediatr Urol, 2019. **15**(1): p. 76.e1-76.e8.
121. Rubenwolf, P.C., et al., *Perioperatives Schmerzmanagement bei großen plastisch-rekonstruktiven Eingriffen in der Kinderurologie*. Der Urologe, 2011. **50**(5): p. 566-572.
122. Hofmann, A., et al., *Delayed primary closure of bladder exstrophy without osteotomy: 12 year experience in a safe and gentle alternative to neonatal surgery*. J Pediatr Surg, 2022. **57**(10): p. 303-308.
123. Sabetkish, S., et al., *Single-staged male bladder exstrophy-epispadias complex reconstruction with pubic bone adaptation without osteotomy: 15-year single-center experience*. Int Urol Nephrol, 2021. **53**(2): p. 191-198.
124. Kertai, M.A., et al., *Morphological and Functional Hip Long-Term Results after Exstrophy Repair*. Eur J Pediatr Surg, 2016. **26**(6): p. 508-513.
125. Satsuma, S., et al., *Comparison of posterior and anterior pelvic osteotomy for bladder exstrophy complex*. J Pediatr Orthop B, 2006. **15**(2): p. 141-6.
126. Ebert, A.K., et al., *Pelvic-floor imaging using three-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in the long term follow-up of the bladder-exstrophy-epispadias complex*. BJU Int, 2010. **105**(2): p. 248-53.
127. Gearhart, J.P. and A.D. Baird, *The failed complete repair of bladder exstrophy: insights and outcomes*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1669-72; discussion 1672-3.
128. Leclair, M.D., et al., *One-stage combined delayed bladder closure with Kelly radical soft-tissue mobilization in bladder exstrophy: preliminary results*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(6): p. 558-564.
129. Varma, K.K., A. Mammen, and S.K. Kolar Venkatesh, *Mobilization of pelvic musculature and its effect on continence in classical bladder exstrophy: a single-center experience of 38 exstrophy repairs*. J Pediatr Urol, 2015. **11**(2): p. 87.e1-5.
130. Jarzebowski, A.C., et al., *The Kelly technique of bladder exstrophy repair: continence, cosmesis and pelvic organ prolapse outcomes*. J Urol, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1802-6.
131. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH), D.G.f.U.e.V.D., *S2k Leitlinie zur operativen Behandlung der distalen, mittleren und proximalen Hypospadie*. AWMF-Register Nr. 006-026, 2021.
132. Husmann, D.A., G.A. McLorie, and B.M. Churchill, *Closure of the exstrophic bladder: an evaluation of the factors leading to its success and its importance on urinary continence*. J Urol, 1989. **142**(2 Pt 2): p. 522-4; discussion 542-3.
133. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V., et al., *DGPI Handbuch*, in *Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, R. Berner, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart.
134. Hu, A.C., et al., *The Effect of Multiple Surgeries on Psychosocial Outcomes in Pediatric Patients: A Scoping Review*. Ann Plast Surg, 2020. **85**(5): p. 574-583.
135. Rubenwolf, P.C., et al., *Persistent histological changes in the exstrophic bladder after primary closure-a cause for concern?* J Urol, 2013. **189**(2): p. 671-7.
136. Ferrara, F., et al., *Delayed exstrophy repair (DER) does not compromise initial bladder development*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(3): p. 506-10.
137. Roth, E., et al., *Postoperative Immobilization and Pain Management After Repair of Bladder Exstrophy*. Curr Urol Rep, 2017. **18**(3): p. 19.

138. Long, J.B., et al., *The Use of Neuraxial Catheters for Postoperative Analgesia in Neonates: A Multicenter Safety Analysis from the Pediatric Regional Anesthesia Network*. *Anesth Analg*, 2016. **122**(6): p. 1965-70.
139. Meyer, M.J., et al., *Case report: neurological complications associated with epidural analgesia in children: a report of 4 cases of ambiguous etiologies*. *Anesth Analg*, 2012. **115**(6): p. 1365-70.
140. Stein, R., et al., *Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörung en bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie*. AWMF Registry Nummer: 043 - 047, 2019.
141. Marschall-Kehrel, D., et al., *Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial*. *Eur Urol*, 2009. **55**(3): p. 729-36.
142. Newgreen, D., et al., *Long-Term Safety and Efficacy of Solifenacin in Children and Adolescents with Overactive Bladder*. *J Urol*, 2017. **198**(4): p. 928-936.
143. Nijman, R.J., et al., *Tolterodine treatment for children with symptoms of urinary urge incontinence suggestive of detrusor overactivity: results from 2 randomized, placebo controlled trials*. *J Urol*, 2005. **173**(4): p. 1334-9.
144. Schrier, L., et al., *Off-label use of medicines in neonates, infants, children, and adolescents: a joint policy statement by the European Academy of Paediatrics and the European society for Developmental Perinatal and Pediatric Pharmacology*. *Eur J Pediatr*, 2020. **179**(5): p. 839-847.
145. European, C., et al., *Study on off-label use of medicinal products in the European Union – Report*. 2019: Publications Office.
146. Male, C., et al., *Evidenzbasierte Off-label-Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2022. **170**(3): p. 207-216.
147. Dormans, J.P., et al., *Intraoperative latex anaphylaxis in children: classification and prophylaxis of patients at risk*. *J Pediatr Orthop*, 1997. **17**(5): p. 622-5.
148. Spartà, G., et al., *Latex allergy in children with urological malformation and chronic renal failure*. *J Urol*, 2004. **171**(4): p. 1647-9.
149. Kwittken, P.L., et al., *Latex hypersensitivity in children: clinical presentation and detection of latex-specific immunoglobulin E*. *Pediatrics*, 1995. **95**(5): p. 693-9.
150. Goldberg, H., et al., *Low prevalence of latex allergy in children with spinal dysraphism in non-latex-free environment*. *J Pediatr Urol*, 2016. **12**(1): p. 52.e1-5.
151. Ruëff, F. and B. Przybilla, *Gemeinsame Leitlinie von DGAI und ÄDA: Soforttyp-Allergie gegen Naturlatex*. *ALLERGO J.*, 1999. **8**.
152. *Task Force on Allergic Reactions to Latex*. *American Academy of Allergy and Immunology. Committee report*. *J Allergy Clin Immunol*, 1993. **92**(1 Pt 1): p. 16-8.
153. Cook, T. and N. Harper, *Anaesthesia, Surgery and Life-Threatening Allergic Reactions*. Royal College of Anaesthetists, 2018. **6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis**.
154. Husmann, D.A., et al., *Inguinal pathology and its association with classical bladder exstrophy*. *J Pediatr Surg*, 1990. **25**(3): p. 332-4.
155. Eftekharzadeh, S., et al., *Comparing the bulking effect of calcium hydroxyapatite and Deflux injection into the bladder neck for improvement of urinary incontinence in bladder exstrophy-epispadias complex*. *Int Urol Nephrol*, 2017. **49**(2): p. 183-189.
156. Arab, H.O., et al., *Complete Primary Repair of Bladder Exstrophy: Critical Analysis of the Long-term Outcome*. *Urology*, 2018. **117**: p. 131-136.
157. Chua, M.E., et al., *Modified staged repair of bladder exstrophy: a strategy to prevent penile ischemia while maintaining advantage of the complete primary repair of bladder exstrophy*. *J Pediatr Urol*, 2019. **15**(1): p. 63.e1-63.e7.
158. Braga, L.H., et al., *Bilateral ureteral reimplantation at primary bladder exstrophy closure*. *J Urol*, 2010. **183**(6): p. 2337-41.
159. Inouye, B.M., et al., *How to close classic bladder exstrophy: Are subspecialty training and technique important?* *J Pediatr Urol*, 2018. **14**(5): p. 426.e1-426.e6.
160. Alsowayan, O., et al., *Long-term functional outcomes after bladder exstrophy repair: A single, low-volume centre experience*. *Can Urol Assoc J*, 2016. **10**(3-4): p. E94-8.
161. Borer, J.G., et al., *Bladder growth and development after complete primary repair of bladder exstrophy in the newborn with comparison to staged approach*. *J Urol*, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1553-7; discussion 1557-8.
162. Sujjantararat, P. and A. Chotivichit, *Surgical reconstruction of exstrophy-epispadias complex: analysis of 13 patients*. *Int J Urol*, 2002. **9**(7): p. 377-84.
163. Gearhart, J.P., et al., *Combined bladder closure and epispadias repair in the reconstruction of bladder exstrophy*. *J Urol*, 1998. **160**(3 Pt 2): p. 1182-5; discussion 1190.
164. Grady, R.W. and M.E. Mitchell, *Complete primary repair of exstrophy. Surgical technique*. *Urol Clin North Am*, 2000. **27**(3): p. 569-78, xi.

165. Alpert, S.A., et al., *Bladder neck fistula after the complete primary repair of exstrophy: a multi-institutional experience*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1687-89; discussion 1689-90.
166. Youssif, M., et al., *Single-stage repair of bladder exstrophy in older children and children with failed previous repair*. J Pediatr Urol, 2007. **3**(5): p. 391-4.
167. Schrott, K., *Komplette einaktige aufbauplastik der blasenekstrophie*. Plastisch-rekonstruktive Chirurgie in der Urologie, 1999: p. 430-439.
168. Gearhart JP, M.R., *Exstrophy-Epispadias complex*, in *Urology*, K.L. Wein AJ, Novick AC, Partin AW, Peters Ca, Editor. 2007, Saunders Elsevier: Philadelphia. p. 3497-3553.
169. Promm, M. and W.H. Roesch, *Recent Trends in the Management of Bladder Exstrophy: The Gordian Knot Has Not Yet Been Cut*. Front Pediatr, 2019. **7**: p. 110.
170. Kelly, J.H., *Vesical exstrophy: repair using radical mobilisation of soft tissues*. Pediatric Surgery International, 1995. **10**: p. 298-304.
171. Cuckow, P., D. Desai, and K. Ryan, *Physiological reconstruction of the lower urinary tract in bladder exstrophy-10 years experience with the Kelly operation*. Journal of Urology - J UROL, 2010. **183**.
172. Maruf, M., et al., *Predictors and outcomes of perioperative blood transfusions in classic bladder exstrophy repair: A single institution study*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(5): p. 430.e1-430.e6.
173. Stringer, M.D., P.G. Duffy, and P.G. Ransley, *Inguinal hernias associated with bladder exstrophy*. Br J Urol, 1994. **73**(3): p. 308-9.
174. Lavien, G., et al., *Impact of pelvic osteotomy on the incidence of inguinal hernias in classic bladder exstrophy*. J Pediatr Surg, 2014. **49**(10): p. 1496-9.
175. Dave, S., et al., *Cystometric evaluation of reconstructed classical bladder exstrophy*. BJU Int, 2001. **88**(4): p. 403-8.
176. Bolduc, S., et al., *The fate of the upper urinary tract in exstrophy*. J Urol, 2002. **168**(6): p. 2579-82; discussion 2582.
177. Ellison, J.S., et al., *A critical appraisal of continence in bladder exstrophy: Long-term outcomes of the complete primary repair*. J Pediatr Urol, 2016. **12**(4): p. 205.e1-7.
178. Tourchi, A., et al., *Ureteral reimplantation before bladder neck reconstruction in modern staged repair of exstrophy patients: indications and outcomes*. Urology, 2015. **85**(4): p. 905-8.
179. Meldrum, K.K., et al., *Subspecialty training and surgical outcomes in children with failed bladder exstrophy closure*. J Pediatr Urol, 2005. **1**(2): p. 95-9.
180. Baird, A.D., R.I. Mathews, and J.P. Gearhart, *The use of combined bladder and epispadias repair in boys with classic bladder exstrophy: outcomes, complications and consequences*. J Urol, 2005. **174**(4 Pt 1): p. 1421-4.
181. Hohenfellner, R. and R. Stein, *Primary urinary diversion in patients with bladder exstrophy*. Urology, 1996. **48**(6): p. 828-30.
182. Kumar, K.V., A. Mammen, and K.K. Varma, *Multiple failed closure of bladder in children with vesical exstrophy: Safety and efficacy of temporary ileal patch augmentation in assisting bladder closure*. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2014. **19**(4): p. 222-6.
183. Stein, R., et al., *Operative reconstruction of the external and internal genitalia in female patients with bladder exstrophy or incontinent epispadias*. J Urol, 1995. **154**(3): p. 1002-7.
184. Rubenwolf, P.C., et al., *Continent Anal Urinary Diversion in Classic Bladder Exstrophy: 45-Year Experience*. Urology, 2017. **100**: p. 249-254.
185. Aboul Ela, W., et al., *Assessment of the anterior osteotomy role in the restoration of normal pelvic floor anatomy for bladder exstrophy patients using pre and postoperative pelvic floor MRI*. J Pediatr Urol, 2020. **16**(6): p. 835.e1-835.e9.
186. Baka-Ostrowska, M., et al., *Complications after primary bladder exstrophy closure - role of pelvic osteotomy*. Cent European J Urol, 2013. **66**(1): p. 104-8.
187. Castagnetti, M., et al., *Comparison of musculoskeletal and urological functional outcomes in patients with bladder exstrophy undergoing repair with and without osteotomy*. Pediatr Surg Int, 2008. **24**(6): p. 689-93.
188. Gugenheim, J.J., et al., *Bilateral posterior pelvic resection osteotomies in patients with exstrophy of the bladder*. Clinical Orthopaedics & Related Research, 1999(364): p. 70-5.
189. Husmann, D.A., G.A. McLorie, and B.M. Churchill, *Closure of the exstrophic bladder: an evaluation of the factors leading to its success and its importance on urinary continence*. Journal of Urology, 1989. **142**(2 Pt 2): p. 522-4; discussion 542-3.
190. Inouye, B.M., et al., *Newborn exstrophy closure without osteotomy: Is there a role? Journal of pediatric urology*, 2016. **12**(1): p. 51.e1-4.
191. Kenaway, M., et al., *Can neonatal pelvic osteotomies permanently change pelvic shape in patients with exstrophy? Understanding late rediastasis*. Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume, 2014. **96**(16): p. e137.

192. Petrarca, M., et al., *Gait analysis in bladder exstrophy patients with and without pelvic osteotomy: a controlled experimental study*. European journal of physical & rehabilitation medicine., 2014. **50**(3): p. 265-74.
193. Khandge, P., et al., *Osteotomy in the newborn classic bladder exstrophy patient: A comparative study*. J Pediatr Urol, 2021. **17**(4): p. 482.e1-482.e6.
194. Gearhart, J.P., et al., *A combined vertical and horizontal pelvic osteotomy approach for primary and secondary repair of bladder exstrophy*. J Urol, 1996. **155**(2): p. 689-93.
195. Ebert, A.K., et al., *Biometry of the pubovisceral muscle and levator hiatus assessed by three-dimensional ultrasound in females with bladder exstrophy-epispadias complex after functional reconstruction*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **34**(1): p. 98-103.
196. Mushtaq, I., et al., *Primary bladder exstrophy closure in neonates: challenging the traditions*. J Urol, 2014. **191**(1): p. 193-7.
197. Haffar, A., et al., *Fixation with lower limb immobilization in primary and secondary exstrophy closure: A saving grace*. J Pediatr Urol, 2023. **19**(2): p. 179.e1-179.e7.
198. Zaman, M., et al., *Impact of pelvic immobilization techniques on the outcomes of primary and secondary closures of classic bladder exstrophy*. J Pediatr Urol, 2019. **15**(4): p. 382.e1-382.e8.
199. Meldrum, K.K., A.D. Baird, and J.P. Gearhart, *Pelvic and extremity immobilization after bladder exstrophy closure: complications and impact on success*. Urology, 2003. **62**(6): p. 1109-13.
200. Babu, R. and S. Chakravarthi, *The role of preoperative intra muscular testosterone in improving functional and cosmetic outcomes following hypospadias repair: A prospective randomized study*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(1): p. 29.e1-29.e6.
201. Davits, R.J., et al., *Effect of parenteral testosterone therapy on penile development in boys with hypospadias*. Br J Urol, 1993. **71**(5): p. 593-5.
202. Nerli, R.B., et al., *Comparison of topical versus parenteral testosterone in children with microphallic hypospadias*. Pediatr Surg Int, 2009. **25**(1): p. 57-9.
203. Do, M.T., et al., *Effect of Preoperative Androgen Stimulation on Penile Size and Postoperative Complication Rate in Patients with Hypospadias: A Systematic Review and Meta-Analysis*. World J Mens Health, 2023. **41**(3): p. 558-574.
204. Netto, J.M., et al., *Hormone therapy in hypospadias surgery: a systematic review*. J Pediatr Urol, 2013. **9**(6 Pt B): p. 971-9.
205. Ludwikowski, B., *S2k-Leitlinie Hodenhochstand - Maldescensus testis*, ed. A.-R. 006/022. 2016.
206. Johnston, J.H., *Lengthening of the congenital or acquired short penis*. Br J Urol, 1974. **46**(6): p. 685-8.
207. Mishra, P., et al., *Kelly procedure for male primary epispadias*. J Pediatr Urol, 2016. **12**(4): p. 212.e1-2.
208. Baka-Jakubiak, M., *Combined bladder neck, urethral and penile reconstruction in boys with the exstrophy-epispadias complex*. BJU Int, 2000. **86**(4): p. 513-8.
209. Borzi, P.A. and D.F. Thomas, *Cantwell-Ransley epispadias repair in male epispadias and bladder exstrophy*. J Urol, 1994. **151**(2): p. 457-9.
210. Gearhart, J.P., et al., *The Cantwell-Ransley technique for repair of epispadias*. J Urol, 1992. **148**(3): p. 851-4.
211. Koff, S.A. and M. Eakins, *The treatment of penile chordee using corporeal rotation*. J Urol, 1984. **131**(5): p. 931-2.
212. Ransley, P.G., P.G. Duffy, and M. Wollin, *Bladder exstrophy closure and epispadias repair*, in *Rob and Smith's Operative Surgery Pediatric Surgery*, L. Spitz and H.H. Nixon, Editors. 1988, Butterworth: Boston, MA.
213. Leclair, M.D., et al., *The radical soft-tissue mobilization (Kelly repair) for bladder exstrophy*. J Pediatr Urol, 2015. **11**(6): p. 364-5.
214. Mitchell, M.E. and D.J. Bägli, *Complete penile disassembly for epispadias repair: the Mitchell technique*. J Urol, 1996. **155**(1): p. 300-4.
215. Perovic, S.V., et al., *Penile disassembly technique for epispadias repair: variants of technique*. J Urol, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1181-4.
216. Kibar, Y., et al., *Long-term results of penile disassembly technique for correction of epispadias*. Urology, 2009. **73**(3): p. 510-4.
217. Braga, L.H., et al., *Outcome analysis of isolated male epispadias: single center experience with 33 cases*. J Urol, 2008. **179**(3): p. 1107-12.
218. Alyami, F., et al., *Long-term follow-up after traditional versus modified perineal approach in the management of female epispadias*. Journal of pediatric urology, 2017. **13**(5): p. 497.e1-497.e5.
219. Shahat, A., et al., *Is Concealed Epispadias a Rare Variant?* Urology, 2017. **109**: p. 165-170.
220. Kasprenski, M., et al., *Penile Disassembly in Complete Primary Repair of Bladder Exstrophy: Time for Re-evaluation?* Urology, 2020. **137**: p. 146-151.

221. Acimi, S. and M.A. Acimi, *Complete penile disassembly in epispadias repair*. International Urology & Nephrology, 2019. **51**(4): p. 579-583.
222. Bar-Yosef, Y., et al., *Results of Epispadias Repair Using the Modified Cantwell-Ransley Technique*. Urology, 2017. **99**: p. 221-224.
223. Bhat, A., et al., *Double breasting of bladder neck and posterior urethra for continence in isolated peno-pubic epispadias*. International Urology & Nephrology, 2015. **47**(5): p. 789-95.
224. Gite, V.A., et al., *Modified Cantwell-Ransley repair for isolated continent epispadias in adult: Our experience*. Indian Journal of Plastic Surgery, 2017. **50**(1): p. 68-73.
225. Kajbafzadeh, A.M., P.G. Duffy, and P.G. Ransley, *The evolution of penile reconstruction in epispadias repair: a report of 180 cases*. Journal of urology, 1995. **154**(2 Pt 2): p. 858-861.
226. Lottmann, H.B., M. Yaqouti, and Y. Melin, *Male epispadias repair: surgical and functional results with the Cantwell-Ransley procedure in 40 patients*. Journal of Urology, 1999. **162**(3 Pt 2): p. 1176-80.
227. Mokhless, I., et al., *Partial penile disassembly for isolated epispadias repair*. Urology, 2008. **71**(2): p. 235-8.
228. Spinoit, A.F., et al., *Isolated Male Epispadias: Anatomic Functional Restoration Is the Primary Goal*. BioMed Research International, 2016. **2016**: p. 6983109.
229. Yadav, S.S., et al., *Single-stage Female Epispadias Repair by Combined Infrasympheal Bladder Neck Plication and Urethrogenitoplasty: A Novel Technique*. Urology, 2017. **100**: p. 240-245.
230. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, P.u.P.D., Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Enuresis und nicht-organische (funktionelle) Harninkontinenz bei Kindern und Jugendlichen*. 2021. **6.0**.
231. Caione, P., et al., *Periurethral muscle complex reassembly for exstrophy-epispadias repair*. J Urol, 2000. **164**(6): p. 2062-6.
232. Caione, P. and N. Capozza, *Evolution of male epispadias repair: 16-year experience*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2410-3.
233. Caione, P., et al., *Anterior perineal reconstruction in exstrophy-epispadias complex*. Eur Urol, 2005. **47**(6): p. 872-7; discussion 877-8.
234. Lloyd, J.C., et al., *How dry is dry? A review of definitions of continence in the contemporary exstrophy/epispadias literature*. J Urol, 2012. **188**(5): p. 1900-4.
235. Cheikhelard, A., et al., *Female epispadias management: perineal urethrocervicoplasty versus classical Young-Dees procedure*. J Urol, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1807-11.
236. Arap, S., et al., *Incontinent epispadias: surgical treatment of 38 cases*. J Urol, 1988. **140**(3): p. 577-81.
237. Bhat, D.A., et al., *Modified partial penile disassembly repair for improved functional and cosmetic outcome in isolated male epispadias*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2021. **74**(10): p. 2637-2644.
238. Mollard, P., T. Basset, and P.Y. Mure, *Male epispadias: experience with 45 cases*. J Urol, 1998. **160**(1): p. 55-9.
239. Kiran, P.S., et al., *Management of Untreated Classical Bladder Exstrophy in Adults: A Single-Institutional Experience*. Urology, 2020. **146**: p. 293-298.
240. Baird, A.D., D. Frimberger, and J.P. Gearhart, *Reconstructive lower urinary tract surgery in incontinent adolescents with exstrophy/epispadias complex*. Urology, 2005. **66**(3): p. 636-40.
241. Berrettini, A., et al., *Substitution Phalloplasty in Patients With Bladder Exstrophy-Epispadias Complex: A Systematic Review of Techniques, Complications and Outcomes*. J Sex Med, 2021. **18**(2): p. 400-409.
242. Callens, N., et al., *Sexual quality of life after hormonal and surgical treatment, including phalloplasty, in men with micropenis: a review*. J Sex Med, 2013. **10**(12): p. 2890-903.
243. Rieder, J.M., et al., *Primary squamous cell carcinoma in unreconstructed exstrophic bladder*. Urology, 2006. **67**(1): p. 199.
244. Di Lauro, G., et al., *Presenting a case of a mucinous adenocarcinoma of an exstrophic bladder in an adult patient and a review of literature*. BMC Surg, 2013. **13 Suppl 2**(Suppl 2): p. S36.
245. Savalia, A.J., et al., *A Rare Case of an Adult with Untreated Bladder Exstrophy Presenting with Signet-Ring Cell Adenocarcinoma of Urinary Bladder*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(11): p. Pd17-pd18.
246. Bhat, S., M. Sathyanarayanaprasad, and F. Paul, *Primary squamous cell carcinoma of bladder exstrophy in an adult*. Indian J Urol, 2015. **31**(2): p. 142-3.
247. Gulati, P., S.P. Yadav, and U. Sharma, *Management of bladder exstrophy in adulthood: report of 2 cases*. J Urol, 1997. **157**(3): p. 947-8.
248. Shoukry, A.I. and I. Shoukry, *Management of bladder exstrophy in adulthood: report of 5 cases*. J Pediatr Urol, 2013. **9**(5): p. 575-8.

249. De Troyer, B., et al., *A comparative study between continent diversion and bladder neck closure versus continent diversion and bladder neck reconstruction in children*. J Pediatr Urol, 2011. **7**(2): p. 209-12.
250. Hernandez-Martin, S., et al., *Bladder neck closure in children: long-term results and consequences*. Eur J Pediatr Surg, 2015. **25**(1): p. 100-4.
251. Kavanagh, A., et al., *Bladder neck closure in conjunction with enterocystoplasty and Mitrofanoff diversion for complex incontinence: closing the door for good*. J Urol, 2012. **188**(4 Suppl): p. 1561-5.
252. Ete, G., et al., *Abdominal Wall Reconstruction in Adults With Exstrophy of the Bladder*. Ann Plast Surg, 2022. **89**(6): p. 675-678.
253. Kumar, P., et al., *Management of cavernous abdominal wall defects post radical cystectomy in adult exstrophy complex*. BMJ Case Rep, 2019. **12**(1).
254. Aslan, Y., et al., *Bladder Preservation with Primary Closure in an Adolescent Girl with Bladder Exstrophy*. Balkan Med J, 2017. **34**(6): p. 588-589.
255. Ebert, A., et al., *Management of failed bladder exstrophy closure in adolescence and adulthood*. BJU Int, 2000. **86**(7): p. 901-4.
256. Gupta, A.K., A.J. Gohil, and S. Lamba, *Abdominal wall closure in adult patients with untreated exstrophy of bladder*. Indian J Urol, 2022. **38**(1): p. 48-52.
257. Hosseini, S.M., B. Sabet, and M. Zarenezhad, *Abdominal wall closure in bladder exstrophy complex repair by rectus flap*. Ann Afr Med, 2011. **10**(3): p. 243-5.
258. Mansour, A.M., et al., *Management of bladder exstrophy epispadias complex in adults: is abdominal closure possible without osteotomy?* World J Urol, 2010. **28**(2): p. 199-204.
259. Pathak, H.R., et al., *Bladder preservation in adult classic exstrophy: early results of four patients*. Urology, 2001. **57**(5): p. 906-10.
260. Bonitz, R.P. and M.K. Hanna, *Use of human acellular dermal matrix during classic bladder exstrophy repair*. J Pediatr Urol, 2016. **12**(2): p. 114.e1-5.
261. Ansari, M.S., et al., *The application of pelvic osteotomy in adult female patients with exstrophy: applications and outcomes*. BJU Int, 2011. **108**(6): p. 908-12.
262. Sholklipper, T.N., et al., *Orthopedic complications after osteotomy in patients with classic bladder exstrophy and cloacal exstrophy: a comparative study*. J Pediatr Urol, 2022. **18**(5): p. 586.e1-586.e8.
263. Ricketts, S., D.J. Hunter-Smith, and C.J. Coombs, *Quality of life after penile reconstruction using the radial forearm flap in adult bladder exstrophy patients - technique and outcomes*. ANZ J Surg, 2011. **81**(1-2): p. 52-5.
264. Deutsche Gesellschaft für Sexuallforschung (DGfS), *Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie und Trans-Gesundheit: S3-Leitlinie zur Diagnostik, Beratung und Behandlung*. AWMF-Register-Nr. 138|001, 2019. **1.1**.
265. De Fontaine, S., et al., *Complete phalloplasty using the free radial forearm flap for correcting micropenis associated with vesical exstrophy*. J Urol, 2001. **166**(2): p. 597-9.
266. Callens, N., et al., *Sexual quality of life after total phalloplasty in men with penile deficiency: an exploratory study*. World journal of urology, 2015. **33**: p. 137-143.
267. Timsit, M.O., et al., *Use of forearm free-flap phalloplasty in bladder exstrophy adults*. BJU Int, 2009. **103**(10): p. 1418-21.
268. Massanyi, E.Z., et al., *Radial forearm free flap phalloplasty for penile inadequacy in patients with exstrophy*. J Urol, 2013. **190**(4 Suppl): p. 1577-82.
269. Garaffa, G., et al., *Total phallic reconstruction using radial artery based forearm free flap phalloplasty in patients with epispadias-exstrophy complex*. J Urol, 2014. **192**(3): p. 814-20.
270. Fainberg, J., A. Gamal, and M.K. Hanna, *Outcome of penile lengthening of adolescents and young adults born with bladder exstrophy and epispadias*. J Pediatr Urol, 2021. **17**(3): p. 394.e1-394.e6.
271. Ramji, J., et al., *Variant of Bladder Exstrophy With an Intact Penis: Surgical Options and Approach*. Urology, 2021. **149**: p. e15-e17.
272. Lowentritt, B.H., et al., *Variants of the exstrophy complex: a single institution experience*. J Urol, 2005. **173**(5): p. 1732-7.
273. Arap, S. and A.M. Giron, *Duplicated exstrophy: report of three cases*. Eur Urol, 1986. **12**(6): p. 451-4.
274. Gupta, D.K., A.R. Charles, and M. Srinivas, *Exstrophy variants: should they be considered malformation complexes separate from classic exstrophy?* Eur J Pediatr Surg, 2003. **13**(6): p. 377-82.
275. Ignatoff, J.M., et al., *Incomplete exstrophy of the bladder*. J Urol, 1971. **105**(4): p. 579-82.
276. Sahoo, S.P., et al., *Covered exstrophy: a rare variant of classical bladder exstrophy*. Scand J Urol Nephrol, 1997. **31**(1): p. 103-6.

277. Nielsen, O.H., R. Nielsen, and T. Parvinen, *Duplicate exstrophy of the bladder*. Ann Chir Gynaecol, 1980. **69**(1): p. 32-6.
278. Turner, W.R., et al., *Variants of the Exstrophic Complex*. Urologic Clinics of North America, 1980. **7**(2): p. 493-501.
279. Stec, A.A., et al., *Colorectal anomalies in patients with classic bladder exstrophy*. J Pediatr Surg, 2011. **46**(9): p. 1790-3.
280. Swana, H.S., P.G. Gallagher, and R.M. Weiss, *Pseudoexstrophy of the bladder: case report and literature review*. J Pediatr Surg, 1997. **32**(10): p. 1480-1.
281. Rösch, W.H., et al., *[Rare variations in exstrophy-epispadias complex]*. Urologe A, 2003. **42**(3): p. 387-9.
282. Lacher, M., et al., *Operative Volume of Newborn Surgery in German University Hospitals: High Volume Versus Low Volume Centers*. Eur J Pediatr Surg, 2022. **32**(5): p. 391-398.
283. Maier, M., et al., *[Health care reality of selected pediatric urologic surgeries in Germany from 2006 to 2019]*. Urologe A, 2021. **60**(10): p. 1291-1303.
284. Nelson, C.P., et al., *Surgical repair of bladder exstrophy in the modern era: contemporary practice patterns and the role of hospital case volume*. J Urol, 2005. **174**(3): p. 1099-102.
285. Morrill, C.C., et al., *Complications of delayed and newborn primary closures of classic bladder exstrophy: Is there a difference?* J Pediatr Urol, 2023.
286. Reiner, W.G., *A brief primer for pediatric urologists and surgeons on developmental psychopathology in the exstrophy-epispadias complex*. Semin Pediatr Surg, 2011. **20**(2): p. 130-4.
287. Massanyi, E.Z., et al., *Persistent vesicocutaneous fistula after repair of classic bladder exstrophy: a sign of failure?* J Pediatr Urol, 2013. **9**(6 Pt A): p. 867-71.
288. El-Sherbiny, M.T., A.T. Hafez, and M.A. Ghoneim, *Complete repair of exstrophy: further experience with neonates and children after failed initial closure*. J Urol, 2002. **168**(4 Pt 2): p. 1692-4; discussion 1694.
289. Gearhart, J.P. and R.D. Jeffs, *Management of the failed exstrophy closure*. J Urol, 1991. **146**(2 (Pt 2)): p. 610-2.
290. Kasprenski, M., et al., *Modern Management of the Failed Bladder Exstrophy Closure: A 50-yr Experience*. Eur Urol Focus, 2020. **6**(2): p. 383-389.
291. Novak, T.E., et al., *Failed exstrophy closure: management and outcome*. J Pediatr Urol, 2010. **6**(4): p. 381-4.
292. Davis, R., et al., *The failed bladder closure in cloacal exstrophy: Management and outcomes*. J Pediatr Surg, 2019. **54**(11): p. 2416-2420.
293. Mesrobian, H.G., *Complete primary repair of bladder exstrophy is associated with detrusor underactivity type of neurogenic bladder*. Urology, 2014. **83**(5): p. 1139-44.
294. Silver, R.I., et al., *Urolithiasis in the exstrophy-epispadias complex*. J Urol, 1997. **158**(3 Pt 2): p. 1322-6.
295. Baker, L.A., R.D. Jeffs, and J.P. Gearhart, *Urethral obstruction after primary exstrophy closure: what is the fate of the genitourinary tract?* J Urol, 1999. **161**(2): p. 618-21.
296. Schaeffer, A.J., et al., *Complications of primary closure of classic bladder exstrophy*. J Urol, 2008. **180**(4 Suppl): p. 1671-4; discussion 1674.
297. El-Sherbiny, M.T. and A.T. Hafez, *Complete repair of bladder exstrophy in boys: can hypospadias be avoided?* Eur Urol, 2005. **47**(5): p. 691-4.
298. Hafez, A.T. and M.T. El-Sherbiny, *Complete repair of bladder exstrophy: management of resultant hypospadias*. J Urol, 2005. **173**(3): p. 958-61.
299. Caione, P., et al., *Penile repair in patients with epispadias-exstrophy complex-can we prevent resultant hypospadias?* J Urol, 2013. **189**(3): p. 1061-5.
300. Kanabolo, D., et al., *Long term renal outcome and risk of elevated blood pressure in children undergoing complete primary repair of bladder exstrophy (CPRE)*. J Pediatr Urol, 2023.
301. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie und Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, *Interdisziplinäre S2k-Leitlinie: Harnwegsinfektionen im Kindesalter: Diagnostik, Therapie und Prophylaxe*. AWMF Register Nr. 166-004, 2021. **1**.
302. Cervellione, R.M., et al., *Penile ischemic injury in the exstrophy/epispadias spectrum: new insights and possible mechanisms*. J Pediatr Urol, 2010. **6**(5): p. 450-6.
303. Wagenheim, G.N., J. Au, and P.C. Gargollo, *Medicinal Leech Therapy for Glans Penis Congestion After Primary Bladder Exstrophy-Epispadias Repair in an Infant: A Case Report*. Urology, 2016. **87**: p. 193-5.
304. Hanna, M.K., *The contribution of preconditioning hyperbaric oxygen for complex re-operative surgery of bladder exstrophy and epispadias. A case study of 11patients*. J Pediatr Urol, 2021. **17**(5): p. 656.e1-656.e8.

305. Promm, M., et al., *Sympysis approximation without osteotomy in the immediate and in delayed primary bladder exstrophy repair - Comparison of orthopedic long-term outcome*, in *34th ESPU Kongress*. 2024: Naples
306. Okubadejo, G.O., P.D. Sponseller, and J.P. Gearhart, *Complications in orthopedic management of exstrophy*. *J Pediatr Orthop*, 2003. **23**(4): p. 522-8.
307. *WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age*. *Acta Paediatr Suppl*, 2006. **450**: p. 76-85.
308. Ebert, A., et al., *Is the bladder exstrophy-epispadias complexe a risk factor for congenital hip dysplasia?: A survey of the multicenter German CURE-NET*. *ESPU-SPU*, 2021. **5th Joint Meeting**.
309. Kohler, J.E., et al., *Reconstruction of the symphysis pubis to repair a complex midline hernia in the setting of congenital bladder exstrophy*. *Hernia*, 2015. **19**(4): p. 681-4.
310. Manahan, M.A., K.A. Campbell, and A.P. Tufaro, *Abdominal wall dysfunction in adult bladder exstrophy: a treatable but under-recognized problem*. *Hernia*, 2016. **20**(4): p. 593-9.
311. Leitlinienprogramm DGU, *Interdisziplinäre S3 Leitlinie: Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten*. AWMF Registernummer: 043/044,, 2017. **Version 1.1-2**.
312. Dietlein, M., et al., *DGN-Handlungsempfehlungen (S1-Leitlinie): Schilddrüsenszintigraphie mit Tc-99m Perchnetat und I-123 Natriumiodid*. AWMF-Registernummer: 031-011, 2022. **Version 4.0**.
313. Ebert, A.K., et al., *Testicular tumors in patients with exstrophy-epispadias complex*. *J Urol*, 2012. **188**(4): p. 1300-5.
314. Stein, R., A. Schroder, and J.W. Thuroff, *Bladder augmentation and urinary diversion in patients with neurogenic bladder: non-surgical considerations*. *J Pediatr Urol*, 2012. **8**(2): p. 145-52.
315. Sarikaya, I. and A. Sarikaya, *Current Status of Radionuclide Renal Cortical Imaging in Pyelonephritis*. *J Nucl Med Technol*, 2019. **47**(4): p. 309-312.
316. Bar-Yosef, Y., et al., *Role of routine cystoscopy and cystography in exstrophy-epispadias complex*. *J Pediatr Urol*, 2016. **12**(2): p. 117 e1-4.
317. Bundesverband Herzkranke Kinder e. V., *Sozialrechtliche Hilfen für Familien mit herzkranken Kindern*. 2019.
318. World Health Organization, *International Classification of Functioning, Disability and Health*. 2023.
319. De Bock, F., et al., *Measuring social participation in children with chronic health conditions: validation and reference values of the child and adolescent scale of participation (CASP) in the German context*. *BMC Pediatr*, 2019. **19**(1): p. 125.
320. Deck, R., et al., *[Limitations of Social Participation in General Population - Normative Data of the IMET based on a Population-Based Survey in Northern Germany]*. *Rehabilitation (Stuttg)*, 2015. **54**(6): p. 402-8.
321. Alliot, H., et al., *Assessment of Anorectal Function and Related Quality of Life of 27 Patients with Bladder Exstrophy or Epispadias After Kelly Radical Soft Tissue Mobilisation*. *J Pediatr Surg*, 2023. **58**(11): p. 2222-2228.
322. El-Hout, Y., et al., *Do patients with classic bladder exstrophy have fecal incontinence? A web-based study*. *Urology*, 2010. **75**(5): p. 1166-8.
323. Mouriquand, P.D., et al., *Long-term results of bladder neck reconstruction for incontinence in children with classical bladder exstrophy or incontinent epispadias*. *BJU Int*, 2003. **92**(9): p. 997-1001; discussion 1002.
324. Dellenmark-Blom, M., et al., *Health-related quality of life among children, adolescents, and adults with bladder exstrophy-epispadias complex: a systematic review of the literature and recommendations for future research*. *Qual Life Res*, 2019. **28**(6): p. 1389-1412.
325. Amesty, M.V., et al., *Quality of Life in Female Epispadias*. *Eur J Pediatr Surg*, 2016. **26**(3): p. 277-81.
326. Taskinen, S., J.S. Suominen, and A.K. Mattila, *Health-related Quality of Life and Mental Health in Adolescents and Adults Operated for Bladder Exstrophy and Epispadias*. *Urology*, 2015. **85**(6): p. 1515-9.
327. Di Grazia, M., et al., *Psychosexual development management of bladder exstrophy epispadias in complex patients*. *J Pediatr Urol*, 2017. **13**(2): p. 199.e1-199.e5.
328. Ebert, A., et al., *Psychosocial and psychosexual development in childhood and adolescence within the exstrophy-epispadias complex*. *J Urol*, 2005. **174**(3): p. 1094-8.
329. Park, W., et al., *Sexual function in adult patients with classic bladder exstrophy: A multicenter study*. *J Pediatr Urol*, 2015. **11**(3): p. 125.e1-6.

330. Bujons, A., et al., *Quality of life in female patients with bladder exstrophy-epispadias complex: Long-term follow-up.* J Pediatr Urol, 2016. **12**(4): p. 210 e1-6.
331. Diseth, T.H., et al., *Somatic function, mental health and psychosocial functioning in 22 adolescents with bladder exstrophy and epispadias.* J Urol, 1998. **159**(5): p. 1684-9; discussion 1689-90.
332. Spencer, K.A., et al., *Caregiver distress: A mixed methods evaluation of the mental health burden of caring for children with bladder exstrophy.* Front Pediatr, 2022. **10**: p. 948490.
333. Vig, A., et al., *The understated issue of caregiver anxiety for pediatric surgical hospital admissions: opening the blindfolds.* Pediatr Surg Int, 2023. **39**(1): p. 100.
334. Ebert, A.K., et al., *Needs Assessment in Care of Adults With Anorectal Malformations and Exstrophy-Epispadias Complex in Germany.* Front Pediatr, 2018. **6**: p. 392.
335. Lee, C., et al., *Gender-associated differences in the psychosocial and developmental outcome in patients affected with the bladder exstrophy-epispadias complex.* BJU Int, 2006. **97**(2): p. 349-53.
336. Park, W., et al., *Sexual function in adult patients with classic bladder exstrophy: A multicenter study.* J Pediatr Urol, 2015. **11**(3): p. 125.e1-6.
337. Hurrell, R.A., et al., *Psychosocial screening at paediatric BEEC clinics: a pilot evaluation study.* J Pediatr Urol, 2015. **11**(2): p. 79.e1-6.
338. Woodhouse, C.R., *Sexual function in boys born with exstrophy, myelomeningocele, and micropenis.* Urology, 1998. **52**(1): p. 3-11.
339. Vandvik, I.H. and K. Storhaug, *Family-focused services for children with rare disorders, exemplified by bladder exstrophy. A Norwegian national health program.* Clin Pediatr (Phila), 1985. **24**(2): p. 97-100.
340. Wilson, C.J., et al., *The Psychosocial Impact of Bladder Exstrophy in Adolescence.* Journal of Adolescent Health, 2007. **41**(5): p. 504-508.
341. Hankinson, J.C., et al., *Emotional and behavioral functioning in children with bladder exstrophy-epispadias complex: A developmental perspective.* Journal of Pediatric Urology, 2014. **10**(1): p. 136-141.
342. Reiner, W.G. and J.P. Gearhart, *Anxiety disorders in children with epispadias-exstrophy.* Urology, 2006. **68**(1): p. 172-174.
343. Durham, S., et al., *"We the BE": An educational mobile health application for children and families affected by bladder exstrophy-epispadias-cloacal exstrophy complex.* J Pediatr Urol, 2023.
344. Austin, P.F., et al., *The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society.* Neurourol Urodyn, 2016. **35**(4): p. 471-81.
345. Nevés, T., et al., *The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society.* J Urol, 2006. **176**(1): p. 314-24.
346. Yeung, C.K., et al., *Some new insights into bladder function in infancy.* Br J Urol, 1995. **76**(2): p. 235-40.
347. Bachmann, C., et al., *German version of the Pediatric Incontinence Questionnaire for urinary incontinence health related quality of life.* J Urol, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1993-8.
348. Bristol Urological Institute. *The International Consultation on Incontinence Questionnaire.* 2023; Available from: <https://icq.net/>.
349. Zhu, X., A.J. Klijn, and L.M.O. de Kort, *Urological, Sexual, and Quality of Life Evaluation of Adult Patients With Exstrophy-Epispadias Complex: Long-term Results From a Dutch Cohort.* Urology, 2020. **136**: p. 272-277.
350. König, I., et al., *Development and validation of the ICF-Incontinence Assessment Form (ICF-IAF) to identify problems and resources for planning and evaluation of interventions using the Classification of Functioning, Disability and Health of the World Health Organization: Preliminary study.* Neurourol Urodyn, 2019. **38**(4): p. 1053-1066.
351. Ebert, A.K., et al., *Long-term follow-up of male patients after reconstruction of the bladder-exstrophy-epispadias complex: psychosocial status, continence, renal and genital function.* J Pediatr Urol, 2010. **6**(1): p. 6-10.
352. Woodhouse, C.R., A.C. North, and J.P. Gearhart, *Standing the test of time: long-term outcome of reconstruction of the exstrophy bladder.* World J Urol, 2006. **24**(3): p. 244-9.
353. Szymanski, K.M., et al., *How successful is the transition to adult urology care in spina bifida? A single center 7-year experience.* J Pediatr Urol, 2017. **13**(1): p. 40.e1-40.e6.
354. Buckley, B.S., et al., *Conservative interventions for treating functional daytime urinary incontinence in children.* Cochrane Database Syst Rev, 2019. **9**(9): p. Cd012367.

355. Borer, J.G., et al., *Combined cystometrography and electromyography of the external urethral sphincter following complete primary repair of bladder exstrophy*. J Urol, 2014. **191**(5 Suppl): p. 1547-52.
356. Caione, P., et al., *Low-dose desmopressin in the treatment of nocturnal urinary incontinence in the exstrophy-epispadias complex*. BJU Int, 1999. **84**(3): p. 329-34.
357. Maruf, M., et al., *Urinary Continence Outcomes in Classic Bladder Exstrophy: A Long-Term Perspective*. J Urol, 2020. **203**(1): p. 200-205.
358. Gearhart, J.P. and R.D. Jeffs, *Augmentation cystoplasty in the failed exstrophy reconstruction*. J Urol, 1988. **139**(4): p. 790-3.
359. Surer, I., et al., *Modified Young-Dees-Leadbetter bladder neck reconstruction in patients with successful primary bladder closure elsewhere: a single institution experience*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2438-40.
360. Chan, D.Y., R.D. Jeffs, and J.P. Gearhart, *Determinants of continence in the bladder exstrophy population: predictors of success?* Urology, 2001. **57**(4): p. 774-7.
361. Gearhart, J.P., D.A. Canning, and R.D. Jeffs, *Failed bladder neck reconstruction: options for management*. J Urol, 1991. **146**(4): p. 1082-4.
362. Burki, T., et al., *Long-term followup of patients after redo bladder neck reconstruction for bladder exstrophy complex*. J Urol, 2006. **176**(3): p. 1138-41; discussion 1141-2.
363. Kasprenski, M., et al., *Combined Bladder Neck Reconstruction and Continent Stoma Creation as a Suitable Alternative for Continence in Bladder Exstrophy: A Preliminary Report*. Urology, 2018. **119**: p. 133-136.
364. Nguyen, H.T. and L.S. Baskin, *The outcome of bladder neck closure in children with severe urinary incontinence*. J Urol, 2003. **169**(3): p. 1114-6; discussion 1116.
365. Kibar, Y., et al., *Evaluation of need for salvage continence procedures after failed modern staged repair*. Urology, 2010. **76**(1): p. 39-42.
366. Kiliç, N., et al., *Bladder augmentation: urodynamic findings and clinical outcome in different augmentation techniques*. Eur J Pediatr Surg, 1999. **9**(1): p. 29-32.
367. Capolicchio, G., et al., *A population based analysis of continence outcomes and bladder exstrophy*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2418-21.
368. Alova, I., et al., *Outcome of continence procedures after failed endoscopic treatment with dextranomer-based implants (DEFLUX®)*. J Pediatr Urol, 2012. **8**(1): p. 40-6.
369. Szymanski, K.M., et al., *Probability of Bladder Augmentation, Diversion and Clean Intermittent Catheterization in Classic Bladder Exstrophy: A 36-Year, Multi-Institutional, Retrospective Cohort Study*. J Urol, 2019. **202**(6): p. 1256-1262.
370. Cervellione, R.M., et al., *Salvage procedures to achieve continence after failed bladder exstrophy repair*. J Urol, 2008. **179**(1): p. 304-6.
371. Stein, R., et al., *Urinary diversion in bladder exstrophy and incontinent epispadias: 25 years of experience*. J Urol, 1995. **154**(3): p. 1177-81.
372. Stein, R., L. Wessel, and M.S. Michel, *[Bladder augmentation and urinary diversion in children and adolescents]*. Urologe A, 2016. **55**(1): p. 44-52.
373. Baradaran, N., et al., *Urinary diversion in early childhood: indications and outcomes in the exstrophy patients*. Urology, 2012. **80**(1): p. 191-5.
374. Pahernik, S., et al., *Rectosigmoid pouch (Mainz Pouch II) in children*. J Urol, 2006. **175**(1): p. 284-7.
375. Harris, K.T., et al., *The exstrophy experience: A national survey assessing urinary continence, bladder management, and oncologic outcomes in adults*. J Pediatr Urol, 2023. **19**(2): p. 178.e1-178.e7.
376. Smeulders, N. and C.R. Woodhouse, *Neoplasia in adult exstrophy patients*. BJU Int, 2001. **87**(7): p. 623-8.
377. Richter, L.A., et al., *Vaginal Complications after Cystectomy: Results from a Medicare Sample*. J Urol, 2022. **207**(4): p. 789-796.
378. Frees, S., et al., *Bowel function in patients with urinary diversion: a gender-matched comparison of continent urinary diversion with the ileocecal pouch and ileal conduit*. World J Urol, 2017. **35**(6): p. 913-919.
379. Soenen, S., et al., *The ageing gastrointestinal tract*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2016. **19**(1): p. 12-8.
380. Blum, R.W., et al., *Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine*. J Adolesc Health, 1993. **14**(7): p. 570-6.
381. Smits, R.M., et al., *Common needs in uncommon conditions: a qualitative study to explore the need for care in pediatric patients with rare diseases*. Orphanet J Rare Dis, 2022. **17**(1): p. 153.

382. Ramji, J., et al., *Impact of bilateral ureteral reimplantation at the time of complete primary repair of bladder exstrophy on reflux rates, renogram abnormalities and bladder capacity.* J Pediatr Urol, 2021. **17**(3): p. 393.e1-393.e7.
383. Jarosz, S.L., et al., *Bilateral ureteral reimplantation at complete primary repair of exstrophy: Post-operative outcomes.* J Pediatr Urol, 2022. **18**(1): p. 37.e1-37.e5.
384. Ellison, J.S., et al., *Long-term fate of the upper tracts following complete primary repair of bladder exstrophy.* J Pediatr Urol, 2017. **13**(4): p. 394.e1-394.e6.
385. Eyer de Jesus, L., S. Dekermacher, and J.L. Pippi-Salle, *Bladder exstrophy: We need to improve. A lot.* J Pediatr Urol, 2022. **18**(1): p. 38.e1-38.e11.
386. Handa, N., et al., *Long-term Kidney Outcomes in Exstrophy-Epispadias Complex: How Patients Present as Adults.* Urology, 2021. **154**: p. 333-337.
387. Kockum, C.C., et al., *Bladder exstrophy in Sweden--a long-term follow-up study.* Eur J Pediatr Surg, 1996. **6**(4): p. 208-11.
388. Sinatti, C., et al., *Long-Term fate of the upper urinary tract and ITS association with continence in exstrophy patients.* J Pediatr Urol, 2021. **17**(5): p. 655.e1-655.e7.
389. Montagnani, C.A., *Functional reconstruction of exstrophied bladder. Timing and technique. Follow-up of 39 cases.* Z Kinderchir, 1988. **43**(5): p. 322-30.
390. Gobet, R., et al., *Long-term follow up (37-69 years) of patients with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy: uro-nephrological outcome.* J Pediatr Urol, 2009. **5**(3): p. 190-6.
391. Joshi, R.S., et al., *Kidney function outcomes in patients after complete primary repair of bladder exstrophy and penopubic epispadias: Results from the international bladder exstrophy consortium.* J Pediatr Urol, 2023. **19**(1): p. 34.e1-34.e9.
392. Bujons, A., et al., *Quality of life in female patients with bladder exstrophy-epispadias complex: Long-term follow-up.* J Pediatr Urol, 2016. **12**(4): p. 210.e1-6.
393. Gargollo, P.C., et al., *Prospective followup in patients after complete primary repair of bladder exstrophy.* J Urol, 2008. **180**(4 Suppl): p. 1665-70; discussion 1670.
394. Bennett, A.H., *Exstrophy of bladder treated by ureterosigmoidostomies. Long-term evaluation.* Urology, 1973. **2**(2): p. 165-8.
395. Boyce, W.H. and R.L. Kroovand, *The Boyce-Vest operation for exstrophy of the bladder. 35 years later.* Urol Clin North Am, 1986. **13**(2): p. 307-20.
396. Borer, J.G., et al., *Early outcome following complete primary repair of bladder exstrophy in the newborn.* J Urol, 2005. **174**(4 Pt 2): p. 1674-8; discussion 1678-9.
397. Clementson Kockum, C., et al., *Bladder exstrophy in Sweden - A long-term follow-up study.* Eur. J. Pediatr. Surg., 1996. **6**: p. 208-211.
398. Jarosz, S.L., et al., *Bilateral ureteral reimplantation at complete primary repair of exstrophy: Post-operative outcomes.* J Pediatr Urol, 2022. **18**(1): p. 37 e1-37 e5.
399. Husmann, D.A., *Lessons learned from the management of adults who have undergone augmentation for spina bifida and bladder exstrophy: Incidence and management of the non-lethal complications of bladder augmentation.* Int J Urol, 2018. **25**(2): p. 94-101.
400. Stein, R., et al., *S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie.* AWMF Register Nr. 043-047, 2019.
401. Radmayr, C., et al., *EAU Guidelines on Paediatric Urology.* European Association of Urology. 2024.
402. Reddy, S.S., et al., *Sexual Health Outcomes in Adults with Complete Male Epispadias.* J Urol, 2015. **194**(4): p. 1091-5.
403. Thomas, J.S., et al., *Long-term outcomes in primary male epispadias.* J Pediatr Urol, 2020. **16**(1): p. 80 e1-80 e6.
404. Taskinen, S., J. Suominen, and E. Makela, *Development of Late Continence in Bladder Exstrophy and Epispadias Patients.* Urology, 2020. **144**: p. 194-197.
405. Sinatti, C., et al., *Long-term sexual outcomes in patients with exstrophy-epispadias complex.* Int J Impot Res, 2021. **33**(2): p. 164-169.
406. Eyer de Jesus, L., S. Dekermacher, and J.L. Pippi-Salle, *Bladder exstrophy: We need to improve. A lot.* J Pediatr Urol, 2022. **18**(1): p. 38 e1-38 e11.
407. Catti, M., et al., *Quality of life for adult women born with bladder and cloacal exstrophy: a long-term follow up.* J Pediatr Urol, 2006. **2**(1): p. 16-22.
408. Ellison, J.S., et al., *Long-term fate of the upper tracts following complete primary repair of bladder exstrophy.* J Pediatr Urol, 2017. **13**(4): p. 394 e1-394 e6.
409. Hafez, A.T., et al., *Long-term outcome analysis of low pressure rectal reservoirs in 33 children with bladder exstrophy.* J Urol, 2001. **165**(6 Pt 2): p. 2414-7.
410. Canalichio, K.L., et al., *Patient-reported outcomes in adult females with bladder exstrophy: A study of long-term sexual, reproductive and urinary outcomes using social media.* J Pediatr Urol, 2020. **16**(5): p. 567 e1-567 e7.

411. Husmann, D.A., *Mortality following augmentation cystoplasty: A transitional urologist's viewpoint.* J Pediatr Urol, 2017. **13**(4): p. 358-364.
412. Giutronich, S., et al., *Spontaneous bladder rupture in non-augmented bladder exstrophy.* J Pediatr Urol, 2016. **12**(6): p. 400 e1-400 e5.
413. Grady, R., et al., *Classic Exstrophy*, in *Congenital Anomalies in Children*, N.R. deVries C.R., Editor. 2013, Societe Internationale d'Urologie: Montreal, Canada.
414. Taskinen, S., J.S. Suominen, and A.K. Mattila, *Gender Identity and Sex Role of Patients Operated on for Bladder Exstrophy-Epispiadias.* J Urol, 2016. **196**(2): p. 531-5.
415. Stein, R., et al., *Colonic conduit in children: protection of the upper urinary tract 16 years later?* J Urol, 1996. **156**(3): p. 1146-50.
416. Stein, R., et al., *Treatment of patients with bladder exstrophy or incontinent epispiadias. A long-term follow-up.* Eur Urol, 1997. **31**(1): p. 58-64.
417. Vanderbrink, B.A., J.A. Stock, and M.K. Hanna, *Aesthetic aspects of reconstructive clitoroplasty in females with bladder exstrophy-epispiadias complex.* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010.
418. Geiger, J.D. and A.G. Coran, *The association of large ovarian cysts with cloacal exstrophy.* J Pediatr Surg, 1998. **33**(5): p. 719-21.
419. Anusionwu, I., et al., *Is pelvic osteotomy associated with lower risk of pelvic organ prolapse in postpubertal females with classic bladder exstrophy?* J Urol, 2012. **188**(6): p. 2343-6.
420. Nakhil, R.S., et al., *Genital prolapse in adult women with classical bladder exstrophy.* Int Urogynecol J, 2012. **23**(9): p. 1201-5.
421. Burbige, K.A., et al., *Pregnancy and sexual function in women with bladder exstrophy.* Urology, 1986. **28**(1): p. 12-4.
422. Quiroz, Y., et al., *Pregnancy in Patients With Exstrophy-Epispiadias Complex: Are Higher Rates of Complications and Spontaneous Abortion Inevitable?* Urology, 2021. **154**: p. 326-332.
423. Stein, R., et al., *The fate of the adult exstrophy patient.* J Urol, 1994. **152**(5 Pt 1): p. 1413-6.
424. Canalichio, K.L., et al., *Long-term urological and gynecological outcomes following complete primary repair in females with bladder exstrophy.* J Pediatr Urol, 2021. **17**(5): p. 608 e1-608 e8.
425. Holmdahl, G., et al., *Health-Related Quality of Life in Patients with the Bladder Exstrophy-Epispiadias Complex and Relationship to Incontinence and Sexual Factors: A Review of the Recent Literature.* Eur J Pediatr Surg, 2020. **30**(3): p. 251-260.
426. Stein, R., et al., *Social integration, sexual behavior and fertility in patients with bladder exstrophy--a long-term follow up.* Eur J Pediatr, 1996. **155**(8): p. 678-83.
427. Rubenwolf, P., et al., *Sexual Function and Fertility of Women with Classic Bladder Exstrophy and Continent Urinary Diversion.* J Urol, 2016. **196**(1): p. 140-5.
428. Woodhouse, C.R., *The sexual and reproductive consequences of congenital genitourinary anomalies.* J Urol, 1994. **152**(2 Pt 2): p. 645-51.
429. Ebert, A.K., *[The German research network CURE-Net : A benefit for patients with rare diseases].* Urologe A, 2017. **56**(7): p. 905-909.
430. Feitz, W.F., et al., *Outcome analysis of the psychosexual and socioeconomical development of adult patients born with bladder exstrophy.* J Urol, 1994. **152**(5 Pt 1): p. 1417-9.
431. Deans, R., et al., *Sexual function and health-related quality of life in women with classic bladder exstrophy.* BJU Int, 2015. **115**(4): p. 633-8.
432. Berner, M.M., et al., *Überprüfung der Gültigkeit und Zuverlässigkeit des deutschen Female Sexual Function Index (FSFI-d).* Geburtshilfe Frauenheilkd, 2004. **64**(03): p. 293-303.
433. Rosen, R., et al., *The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function.* J Sex Marital Ther, 2000. **26**(2): p. 191-208.
434. Ebert, A.K., et al., *Evaluation of sexual function in females with exstrophy-epispiadias-complex: A survey of the multicenter German CURE-Net.* J Pediatr Urol, 2017. **13**(2): p. 183 e1-183 e6.
435. Suominen, J.S., P. Santtila, and S. Taskinen, *Sexual Function in Patients Operated on for Bladder Exstrophy and Epispiadias.* J Urol, 2015. **194**(1): p. 195-9.
436. Gobet, R., et al., *Long-term followup (37 to 69 years) in patients with bladder exstrophy treated with ureterosigmoidostomy: psychosocial and psychosexual outcomes.* J Urol, 2009. **182**(4 Suppl): p. 1819-23.
437. Lattimer, J.K., et al., *Long-term followup after exstrophy closure: late improvement and good quality of life.* J Urol, 1978. **119**(5): p. 664-6.
438. Dap, M., et al., *Pregnancy outcomes among patients with prior bladder exstrophy.* Int J Gynaecol Obstet, 2017. **139**(3): p. 368-369.
439. Ebert, A.K., et al., *Pregnancy management in women within the bladder-exstrophy-epispiadias complex (BEEC) after continent urinary diversion.* Arch Gynecol Obstet, 2011. **284**(4): p. 1043-6.

440. Huck, N., et al., *Pregnancy following urinary tract reconstruction using bowel segments: a review of published literature*. World J Urol, 2020. **38**(2): p. 335-342.
441. Huck, N., et al., *Pregnancy After Urinary Diversion at Young Ages-Risks and Outcome*. Urology, 2017. **104**: p. 220-224.
442. Krisiloff, M., et al., *Pregnancy in women with bladder exstrophy*. J Urol, 1978. **119**(4): p. 478-9.
443. Blakeley, C.R. and W.G. Mills, *The obstetric and gynaecological complications of bladder exstrophy and epispadias*. Br J Obstet Gynaecol, 1981. **88**(2): p. 167-73.
444. Dy, G.W., et al., *Successful pregnancy in patients with exstrophy-epispadias complex: A University of Washington experience*. J Pediatr Urol, 2015. **11**(4): p. 213.e1-6.
445. Giron, A.M., et al., *Bladder exstrophy: reconstructed female patients achieving normal pregnancy and delivering normal babies*. Int Braz J Urol, 2011. **37**(5): p. 605-10.
446. Bennett, A.H., *Exstrophy of bladder treated by ureterosigmoidostomies. Lone term evaluation*. Urology, 1973. **2**(2): p. 165-8.
447. Creagh, T.A., et al., *Pregnancy after lower urinary tract reconstruction in women*. J Urol, 1995. **154**(4): p. 1323-4.
448. Avolio, L., et al., *The long-term outcome in men with exstrophy/epispadias: sexual function and social integration*. J Urol, 1996. **156**(2 Pt 2): p. 822-5.
449. Djordjevic, M.L., et al., *Treatment for failed epispadias repair presenting in adults*. J Urol, 2013. **190**(1): p. 165-70.
450. Harris, T.G.W., et al., *Sexual health outcomes after penile reconstruction in the exstrophy-epispadias complex*. J Pediatr Urol, 2022. **18**(6): p. 747-755.
451. Baird, A.D., J.P. Gearhart, and R.I. Mathews, *Applications of the modified Cantwell-Ransley epispadias repair in the exstrophy-epispadias complex*. J Pediatr Urol, 2005. **1**(5): p. 331-6.
452. Rowe, C.K., et al., *Using social media for patient-reported outcomes: A study of genital appearance and sexual function in adult bladder exstrophy patients*. J Pediatr Urol, 2018. **14**(4): p. 322.e1-322.e6.
453. Acimi, S., et al., *Is there a shortening of the urethral plate in complete penile disassembly used in epispadias repair, and what is its impact on the final outcomes?* J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2018. **71**(11): p. 1637-1643.
454. Ransley, P.G., P. Duffy, and M. Wollin, *Bladder exstrophy and epispadias*, in *Paediatric surgery*, L. Spitz and H.H. Nixon, Editors. 1988, Butterworths: London. p. 620-632.
455. VanderBrink, B.A., J.A. Stock, and M.K. Hanna, *Esthetic outcomes of genitoplasty in males born with bladder exstrophy and epispadias*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 2): p. 1606-10; discussion 1610.
456. Sarikaya, S. and D.J. Ralph, *Mystery and realities of phalloplasty: a systematic review*. Turk J Urol, 2017. **43**(3): p. 229-236.
457. Markiewicz, M.R., et al., *The oral mucosa graft: a systematic review*. J Urol, 2007. **178**(2): p. 387-94.
458. Reynaud, N., et al., *Male Sexuality, Fertility, and Urinary Continence in Bladder Exstrophy-Epispadias Complex*. J Sex Med, 2018. **15**(3): p. 314-323.
459. Rubenwolf, P., et al., *Sexual Function, Social Integration and Paternity of Males with Classic Bladder Exstrophy following Urinary Diversion*. J Urol, 2016. **195**(2): p. 465-70.
460. Stein, R., et al., *Treatment of patients with bladder exstrophy or incontinent epispadias. A long-term follow-up*. Eur Urol, 1997. **31**(1): p. 58-64.
461. Traceviciute, J., et al., *Sexual Function and Quality of Life in Adult Male Individuals with Exstrophy-Epispadias Complex-a Survey of the German CURE-Network*. Urology, 2018. **112**: p. 215-221.
462. Hussain, M., et al., *Outcomes of Cystectomy with MAINZ Pouch II and Epispadias Repair in Exstrophy Epispadias Complex in Adults: A Single-centre Experience from Pakistan*. J Coll Physicians Surg Pak, 2021. **31**(10): p. 1191-1195.
463. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens*. AWMF-Registernummer: 043/049OL, 2020. **Langversion 1.1**.
464. Ebert, A.K., et al., *Genital and reproductive function in males after functional reconstruction of the exstrophy-epispadias complex--long-term results*. Urology, 2008. **72**(3): p. 566-9; discussion 569-70.
465. Bhat, A., et al., *Functional and cosmetic outcome of partial penile disassembly repair in isolated male epispadias patients*. African Journal of Urology, 2017. **23**(3): p. 240-244.
466. Gupta, A.D., et al., *Examining long-term outcomes of bladder exstrophy: a 20-year follow-up*. BJU Int, 2014. **113**(1): p. 137-41.
467. Castagnetti, M., et al., *Sexual function in men born with classic bladder exstrophy: a norm related study*. J Urol, 2010. **183**(3): p. 1118-22.
468. Salonia, A., et al., *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. 2023.

469. Sotimehin, A.E. and A.L. Burnett, *Penile Prosthesis Implantation in an Exstrophy-Epispadias Complex Patient: A Case Report*. *Sex Med*, 2019. **7**(4): p. 540-542.
470. Baumgartner, T.S., et al., *Long-term sexual health outcomes in men with classic bladder exstrophy*. *BJU Int*, 2017. **120**(3): p. 422-427.
471. Kramer, S.A., H.G. Mesrobian, and P.P. Kelalis, *Long-term followup of cosmetic appearance and genital function in male epispadias: review of 70 patients*. *J Urol*, 1986. **135**(3): p. 543-7.
472. Thomas, J.S., et al., *Long-term outcomes in primary male epispadias*. *J Pediatr Urol*, 2020. **16**(1): p. 80.e1-80.e6.
473. Ben-Chaim, J., et al., *The outcome of patients with classic bladder exstrophy in adult life*. *J Urol*, 1996. **155**(4): p. 1251-2.
474. Salem, H.K. and M. Eisa, *Long-term follow-up (18-35 years) of male patients with history of bladder exstrophy (BE) repair in childhood: erectile function and fertility potential outcome*. *J Sex Med*, 2012. **9**(5): p. 1466-72.
475. Rösch, W.H. and R. Stein, *Epispadie und Blasenexstrophie*, in *Kinderurologie in Klinik und Praxis*, R. Stein, Beetz, R., Thüroff, J., Editor. 2012.
476. D'Hauwers, K.W., W.F. Feitz, and J.A. Kremer, *Bladder exstrophy and male fertility: pregnancies after ICSI with ejaculated or epididymal sperm*. *Fertil Steril*, 2008. **89**(2): p. 387-9.
477. Leitlinienprogramm DGGG, O., SGGG; *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART)*. WMF-Registernummer: 015/085, 2019. **1**.
478. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Richtlinie Zur Kryokonservierung von Ei- Oder Samenzellen Oder Keimzellgewebe Sowie Entsprechende Medizinische Maßnahmen Wegen Keimzellschädigender Therapie (Kryo-RL)*. 2022.
479. Mesrobian, H.G., P.P. Kelalis, and S.A. Kramer, *Long-term followup of cosmetic appearance and genital function in boys with exstrophy: review of 53 patients*. *J Urol*, 1986. **136**(1 Pt 2): p. 256-8.
480. da Cruz, J.A., et al., *Quality of life in young adult patients treated for bladder exstrophy*. *Cent European J Urol*, 2016. **69**(2): p. 221-4.
481. Kaar, S.G., et al., *Association of bladder exstrophy with congenital pathology of the hip and lumbosacral spine: a long-term follow-up study of 13 patients*. *J Pediatr Orthop*, 2002. **22**(1): p. 62-6.
482. Sutherland, D., et al., *Hip function and gait in patients treated for bladder exstrophy*. *J Pediatr Orthop*, 1994. **14**(6): p. 709-14.
483. Kantor, R., M. Salai, and A. Ganel, *Orthopaedic long term aspects of bladder exstrophy*. *Clin Orthop Relat Res*, 1997(335): p. 240-5.
484. Berkowitz, J., H.B. Carter, and J.P. Gearhart, *Prostate cancer in patients with the bladder exstrophy-epispadias complex: insights and outcomes*. *Urology*, 2008. **71**(6): p. 1064-6.
485. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Prostatakarzinom*. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2021. **Langversion 6.2**.
486. Beauchamp, K., et al., *A Borderline Ovarian Tumour in a Patient with Classic Bladder Exstrophy; a Case Report*. *Ir Med J*, 2018. **111**(2): p. 695.
487. Mesrobian, H.G., P.P. Kelalis, and S.A. Kramer, *Long-term followup of 103 patients with bladder exstrophy*. *J. Urol.*, 1988. **139**: p. 719-722.
488. Engel, R.M. and H.A. Wilkinson, *Bladder exstrophy*. *J Urol*, 1970. **104**(5): p. 699-704.
489. Smeulders, N. and C.R. Woodhouse, *Neoplasia in adult exstrophy patients*. *BJU Int*, 2001. **87**(7): p. 623-8.
490. Corica, F.A., et al., *Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up*. *Urology*, 1997. **50**(3): p. 427-31.
491. Husmann, D.A., *Malignancy after gastrointestinal augmentation in childhood*. *Ther Adv Urol*, 2009. **1**(1): p. 5-11.
492. Kardos, D.J., et al., *Re-evaluation of histological findings after colocolocystoplasty and gastrocystoplasty*. *J Pediatr Urol*, 2019. **15**(6): p. 651 e1-651 e8.
493. Pavone, C., et al., *An uncommon case of sarcomatoid urothelial carcinoma in covered bladder exstrophy*. *Case Reports Plast Surg Hand Surg*, 2016. **3**(1): p. 32-6.
494. Ragu, R., et al., *Carcinoma arising in enteric diversion or rectal neobladder for bladder exstrophy*. *Tech Coloproctol*, 2016. **20**(11): p. 745-752.
495. Pettersson, L., et al., *Half century of followup after ureterosigmoidostomy performed in early childhood*. *J Urol*, 2013. **189**(5): p. 1870-5.
496. Zabbo, A. and R. Kay, *Ureterosigmoidostomy and bladder exstrophy: a long-term followup*. *J Urol*, 1986. **136**(2): p. 396-8.

497. Ebert, A.-K., F. Wolff, and J. Lackner, „The making of ...“ – die neue S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Blasenektrophie-Epispadie Komplexes“. Die Urologie, 2023.
498. Morrill, C.C., et al., A Single-Institutional Experience With Prenatal Diagnosis of Cloacal Exstrophy: Room for Improvement. J Pediatr Surg, 2023. **58**(10): p. 1949-1953.
499. Borer, J.G., et al., Short-term outcomes of the multi-institutional bladder exstrophy consortium: Successes and complications in the first two years of collaboration. J Pediatr Urol, 2017. **13**(3): p. 275.e1-275.e6.
500. Joshi, R.S., et al., A Model for Sustained Collaboration to Address the Unmet Global Burden of Bladder Exstrophy-Epispiadias Complex and Penopubic Epispadias: The International Bladder Exstrophy Consortium. JAMA Surg, 2018. **153**(7): p. 618-624.
501. Weiss, D.A., et al., Evaluation of outcomes following complete primary repair of bladder exstrophy at three individual sites prior to the establishment of a multi-institutional collaborative model. J Pediatr Urol, 2020. **16**(4): p. 435.e1-435.e6.
502. Bekele, B.M., et al., Human primary muscle stem cells regenerate injured urethral sphincter in athymic rats. Animal Model Exp Med, 2022. **5**(5): p. 453-460.
503. Schmid, F.A., et al., Treatment of Stress Urinary Incontinence with Muscle Stem Cells and Stem Cell Components: Chances, Challenges and Future Prospects. Int J Mol Sci, 2021. **22**(8).
504. Balaphas, A., et al., Cell Therapy for Anal Sphincter Incontinence: Where Do We Stand? Cells, 2021. **10**(8).
505. Shin, K., Stem cells, organoids and their applications for human diseases: Special issue of BMB Reports in 2023. BMB Rep, 2023. **56**(1): p. 1.
506. Gerwinn, T., et al., Spheroids of Bladder Smooth Muscle Cells for Bladder Tissue Engineering. Biomed Res Int, 2021. **2021**: p. 9391575.
507. Horst, M., et al., Tissue Engineering in Pediatric Bladder Reconstruction-The Road to Success. Front Pediatr, 2019. **7**: p. 91.
508. Smolar, J., et al., Bladder regeneration through stem cell therapy. Expert Opin Biol Ther, 2018. **18**(5): p. 525-544.
509. Roelofs, L.A., et al., Tissue engineering of diseased bladder using a collagen scaffold in a bladder exstrophy model. BJU Int, 2014. **114**(3): p. 447-57.
510. Sloff, M., et al., Tissue engineering of the bladder--reality or myth? A systematic review. J Urol, 2014. **192**(4): p. 1035-42.

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 05/2024

Nächste Überprüfung geplant: 04/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

