

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

S2k Leitlinie der AWMF

Registrierungsnummer: 043 - 047

Diagnostik und Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit spinaler Dysraphie

Update 2019

Raimund Stein¹, Claudia Assion², Anne Bredel Geißler³, Rolf Beetz^{1,6}, Maria Bürst²,
Reinhold Cremer³, August Ermert³, Mark Goepel^{1,4}, Eberhard Kuwertz-Bröking⁶,
Barbara Ludwikowski², Jürgen Pannek⁴, Annette Schröder¹, Regina Trollmann⁵,
Hans Christoph Ludwig⁷

¹ Arbeitskreis Kinder- und Jugendurologie der deutschen Gesellschaft für Urologie

² Arbeitsgemeinschaft Kinderurologie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie

³ Arbeitsgemeinschaft Spina bifida und Hydrozephalus (ASbH)

⁴ Arbeitskreis Urologische Funktionsdiagnostik und Urologie der Frau der deutschen
Gesellschaft für Urologie

⁵ Gesellschaft für Neuropädiatrie

⁶ Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie

⁷ Sektion Pädiatrische Neurochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie

Korrespondenz

Univ.-Prof. Dr. Raimund Stein

Direktor des Zentrums für Kinder-, Jugend- und rekonstruktive Urologie

Universitätsklinikum Mannheim GmbH

Theodor-Kutzer-Ufer 1-3

68167 Mannheim

Email: raimund.stein@umm.de

Telefon: [+49 621 383-1137](tel:+496213831137)

Telefax: [+49 621 383-1504](tel:+496213831504)

Inhaltsverzeichnis

- 1 Einleitung**
- 2 Epidemiologie, Definitionen und Klassifikationen**
- 3 Untersuchungsparameter und –zeitpunkte**
- 4 Managementstrategien**
 - 4.1 Management Hochdruckblase**
 - 4.2 Management Niederdruckblase**
 - 4.3 Management Sphinkterinkompetenz**
 - 4.4 Management vesikorenaler Reflux**
- 5 Harnwegsinfektion**
- 6 Literatur**

1 Einleitung

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Meningomyelozele hat in den letzten 50 Jahren einen deutlichen Wandel erfahren. Die Etablierung der Pharmakotherapie, des intermittierenden Einmalkatheterismus (im Englischen clean intermittent catheterization = C.I.C. genannt) und bei ausgewählten Indikationen der Infektionsprophylaxe haben die Prognose der Patienten deutlich verbessert und zu neueren therapeutischen Strategien geführt. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pränatalmedizinerinnen, Neonatologen, pädiatrischen Neurochirurgen, Neuropädiatern, Kinderurologen, pädiatrischen Nephrologen, Kinderorthopäden und Kinderchirurgen ist zur Optimierung der individuellen Therapie essentiell.

In der vorliegenden Konsensusempfehlung werden Definitionen und Klassifikationen, Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte dargestellt und im Einzelnen erläutert. Ein proaktives Vorgehen (früher intermittierender Katheterismus (IK) und ggf. antimuskariner Therapie) wird unterstützt. Die konservativen und operativen Therapieoptionen bei neurogener Blasenfunktionsstörung werden ausführlich dargestellt und anhand der aktuellen Literatur diskutiert. Der jeweils kurze Überblick soll eine Hilfe für die behandelnden Ärzte darstellen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit erleichtern. Die 12/2013 erstellte S2k-Leitlinie wurde 1/2017 überprüft und für ein weiteres Jahr für gültig erklärt. Die jetzt vorliegende Leitlinie stellt ein komplettes Update der S2k-Leitlinie dar.

2 Epidemiologie, Definitionen und Klassifikationen

Neuralrohrdefekte:

Zwischen dem 16. und 20. Schwangerschaftstag verschließt sich die Neuralrinne zum Neuralrohr (1). Dieser Vorgang ist zwischen dem 26. und 28. Tag abgeschlossen. Störungen des Verschlusses werden als Neuralrohrdefekte (englisch neural tube defects, NTD) bezeichnet. Die häufigsten Neuralrohrdefekte sind der Anenzephalus, die Enzephalozele und die Spina bifida. Der ursächliche Mechanismus ist bisher unbekannt. Ernährung (Folsäuremangel), genetische Faktoren, die u.a. den Folsäuremetabolismus beeinflussen, und Umwelteinflüsse spielen eine erhebliche Rolle. Das Risiko, ein zweites Kind mit Spina bifida zu gebären, ist erhöht (2% - 5%).

Die dysraphischen Entwicklungsstörungen weisen ein breites Spektrum von der Spina bifida occulta über Spina bifida aperta bis hin zur totalen Cranio-Rachischis auf, wobei die Meningomyelozele mit über 90% die häufigste Form der spinalen Dysraphie ist. Sie ist bis 85% der Fälle mit einer Chiari-Malformation vergesellschaftet. Jede Höhenlokalisation ist möglich, in fast der Hälfte liegt eine Spina bifida mit lumbosakralem Querschnittsniveau vor.

Aus Studien zu NTD bei Tieren sind etliche Genmutationen bekannt, die z.B. die Zellausrichtung und –wachstumsrichtung beeinflussen. Die Übertragung der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen oder gar die Identifizierung einer einzigen verantwortlichen Mutation ist bisher nicht gelungen.

Das pathophysiologische Verständnis der komplexen Fehlbildung einer Dysraphie ist durch die Einführung des Begriffs der doppelten Neurulation wesentlich einfacher geworden (2). Damit lassen sich vor allem die Besonderheiten der unterschiedlichen Formen der Spina bifida occulta, die intraspinalen Lipome, das tight filum, der Duralsinus oder die gedeckte Meningozystozele erklären. Alle diese Krankheitsbilder haben als eines der Hauptsymptome eine initiale oder im Verlauf der Erkrankung entstehende neurogene Störung der Blasenfunktion. Darüber hinaus sind durch die zu Grunde liegende Myelopathie Störungen der vier embryonalen Ursprungsgewebe Myotom, Dermatome, Vasotome, (Metamerie des Gefäßursprungs), Sklerotome denkbar. Im Fall von syndromalen Erkrankungen können kaudale Regressionssyndrome und Assimilierungsstörungen (Klippel Feil- VACTER-Syndrom) in der Genese eine Rolle spielen. Bei einer Spina bifida aperta resultiert

die intrauterin entstehende Liquorfistel in einer zu kleinen hinteren Schädelgrube mit der Konsequenz der Chiari-Malformation und einem Hydrozephalus. Seit der Erfahrung der MOMS-Studien zeigt sich, dass der frühe intrauterine Verschluss der MMC zu einer signifikant niedrigeren Zahl von Chiari-Fehlbildungen und Hydrozephalus führt (3).

Mehrere Studien zeigten, dass die prä- und postkonzeptionelle Gabe von Folsäure die Inzidenz von Neuralrohrdefekten um bis zu 70% senkt. Als Konsequenz dieser Studien wird empfohlen, dass Frauen mit Kinderwunsch täglich 0,4 mg Folsäure einnehmen sollten. Frauen, die schon ein Kind mit einem Neuralrohrdefekt haben, sollten 1-4 mg bereits 1-3 Monate vor der Schwangerschaft bis zur 12. SSW und dann 0,4 mg einnehmen (4, 5). Dieselbe Empfehlung wird für Verwandte 1. Grades gegeben. Die Umsetzung dieser Empfehlung erfolgt jedoch nur mangelhaft. Folsäuresupplementierung von Grundnahrungsmitteln (Mehl, Salz) haben bei allgemeiner Einführung ebenfalls die Inzidenz gesenkt, sind aber politisch zurzeit in der BRD nicht durchsetzbar. Aufgrund des Ineinandergreifens der Stoffwechselwege für Folsäure und Vitamin B12 sollte auch für einen ausreichend hohen Vitamin B12-Spiegel gesorgt werden (6).

Die Prävalenz von Neuralrohrdefekten ist regional sehr unterschiedlich. Nach den verschiedenen Studien liegt sie in Seattle (USA) bei 0,5 / 10.000 Geburten, in England und Wales bei 3/ 10.000 Geburten, in Japan bei 5,3/ 10.000 Geburten, in Schweden bei 6,4/ 10.000 Geburten und in Sachsen-Anhalt in 7,4/ 10.000 Geburten. Eine aktuelle Übersicht zeigte leider, dass sich die Inzidenz in Europa zwischen 1991 und 2011 trotz intensiverer Aufklärung in Bezug auf Folsäure und pränatale Diagnostik nicht hat reduzieren lassen (7).

Nur ca. 12% der Neugeborenen mit einer Meningomyelozele haben post partum keine neurogenen Störungen des unteren Harntraktes (8).

Auf der anderen Seite haben bereits ca. 50% der Kinder mit einer Spina bifida occulta bei intraspinalen Lipomen, fatty oder tight Filum terminale und Tethered Cord Syndrome bereits präoperativ eine Störung der Blasenfunktion. Diese Kinder benötigen also in jedem Fall vor der ersten Operation zum Untethering eine urodynamische Diagnostik (9), da hierbei auch klinisch inapparente häufige Störungen entdeckt werden. Diese Kenntnis ist auch für die Einschätzung des

Verlaufs der Erkrankung durch die wachstumsbedingten myelopathischen Störungen notwendig.

Auch Kinder mit einer Meningomyelozele und initial unauffälliger Urodynamik haben ein hohes Risiko, insbesondere in den ersten 6 Lebensjahren sekundäre neurologische Veränderungen zu entwickeln, z.B. durch die Ausbildung eines „tethered cord. Eine engmaschige Nachsorge ist zwingend erforderlich, um ein „tethering“ frühzeitig zu erkennen und ggf. operativ zu versorgen. Das Monitoring der Blasenfunktion ist essentiell, um Veränderungen des oberen Harntraktes zu verhindern (8).

Trotz der Einführung des sauberen Einmal-Katheterismus in den frühen 70er und der anticholinergen Therapie in den 80er Jahren (10, 11) zeigen einige Studien und Übersichtsarbeiten, dass im Erwachsenenalter ca. 37% (8-85%) der Patienten inkontinent sind, bis zu 40% eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und 1,3 % bereits eine Nierenersatztherapie benötigen (12-14). Die Kontinenz wird in den verschiedenen Studien jedoch unterschiedlich definiert. Nur ca. ein ¼ der publizierten Studien definieren kontinent als vollständige Kontrolle ohne zeitliche oder mengenmäßige Einschränkung (15).

Auch Patienten mit einem kaudalen Regressionssyndrom haben ein hohes Risiko eine neurogene Blase zu entwickeln (16).

Definitionen und Klassifikationen

Die Detrusor- und Sphinkterdysfunktion im Rahmen von dysraphischen Hemmungsfehlbildungen umfasst funktionelle Störungen von Harnblase und Schließmuskel, die sekundäre pathologisch-anatomische Veränderungen des unteren und oberen Harntraktes nach sich ziehen können.

Es werden 4 Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion unterschieden (17-20):

Typ 1: Detrusorunteraktivität und Sphinkterunteraktivität

Typ 2: Detrusorunteraktivität und Sphinkterüberaktivität

Typ 3: Detrusorüberaktivität und Sphinkterunteraktivität

Typ 4: Detrusorüberaktivität und Sphinkterüberaktivität (Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie)

4 Typen der neurogenen Detrusor- und Sphinkterdysfunktion

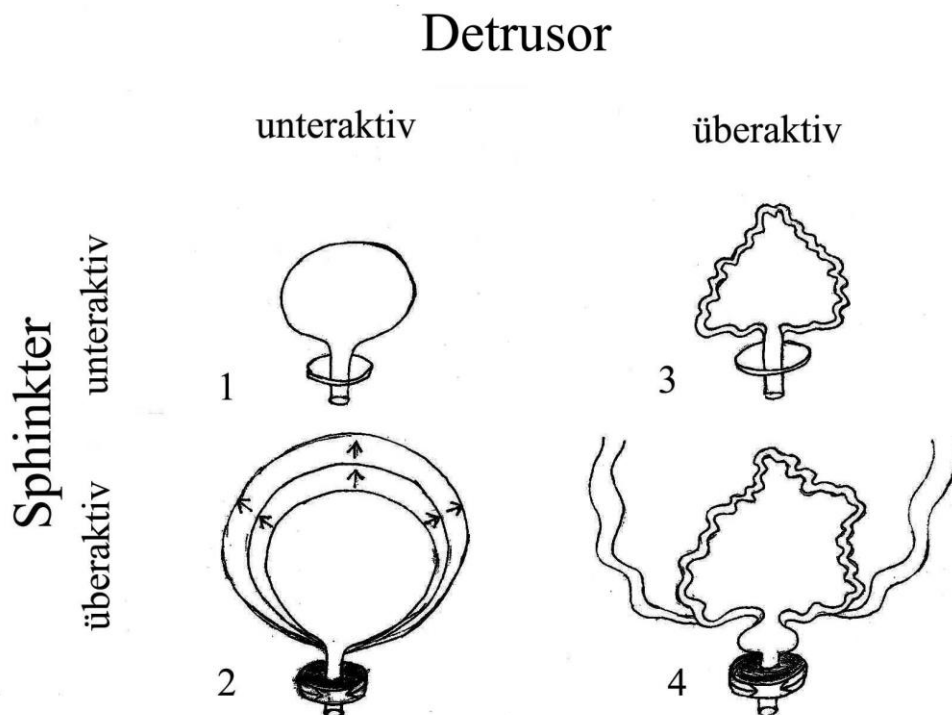


Abbildung 1: Die 4 Typen der neurogenen Detrusor- und Sphinkterdysfunktion in Abhängigkeit von der Pathologie des Sphinkters und der Blase. Eine normale Funktion des Sphinkters bzw. der Blase wird bewusst nicht berücksichtigt, da hier keine weitere Therapie notwendig ist.

Die Lokalisation (Höhe) der dysraphischen Störung definiert nicht den Typ der neurogenen Detrusor- und Sphinkterfunktionsstörung. Veränderungen des Lähmungsniveaus sind im Laufe des Lebens möglich, wobei das Lähmungsniveau für sich genommen bei spinalen Dysraphien nicht einem

bestimmten Typ der Blasenstörung zugeordnet werden kann. Diese können z. B. bei Vorliegen eines tethered cord erst im Verlauf des Körperwachstums auftreten oder sich ändern.

Symptomatik und Risiken der Blasen- und Sphinkterdysfunktion

Die Symptomatik einer neurogenen Blasenfunktionsstörung ist vielfältig. Wesentliche Folgeprobleme sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1:

- Harninkontinenz
- Restharnbildung
- Harnwegsinfektion
- Veränderungen der Blasenwand
- Sekundärer vesikoureteraler Reflux
- Urolithiasis begünstigt durch Restharn / Obstruktion / Infektionen / Immobilisation
- Sekundäre obstruktive Uropathie
- Pyelonephritische Nierenparenchymschädigung
- Niereninsuffizienz
- Arterielle Hypertonie

Tabelle 1: Folgeprobleme bei neurogener Blase

Parameter zur Beurteilung des Risikos für den oberen Harntrakt:

Bei bis zu 50% der Patienten kommt es unbehandelt im Langzeitverlauf zu pathologischen Veränderungen des oberen Harntraktes. Prognostische Parameter zur Risikobeurteilung sind:

Detrusor-Leak-Point-Pressure (DLPP; Definition siehe 3.6)

Ein DLPP von >40 cm H₂O führt ohne entsprechende Therapie in bis zu 80 % zur Verschlechterung der Nierenfunktion (21). Auch bei einem DLPP über 20 cm H₂O kann es bereits zu einer Schädigung des oberen Harntraktes kommen (22). Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die genaue und reproduzierbare Bestimmung des DLPP schwierig.

Blasencompliance

Eine Blasencompliance (Maß für die Dehnbarkeit der Blase in ml/cm H₂O) <20 ml/cm H₂O kann zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen (21, 23). Für

Säuglinge und Kleinkinder gibt es aufgrund der u.U. auch altersentsprechend kleinen Blasenkapazität keine Normwerte, womit die Blasencompliance in diesem Alter nur bedingt als valider Parameter herangezogen werden und nur im Verlauf beurteilt werden kann. Der Baseline-Detrusordruck am Ende der Messung kann hier ein hilfreicher Parameter sein.

Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD)

Bis zu 72% der Patienten mit einer DSD entwickeln ohne entsprechende Therapie eine Verschlechterung der Nierenfunktion (20).

Detrusordruck und Kapazität

Ein früher Anstieg des Detrusordruckes (geringe funktionale Blasenkapazität) und autonome Detrusorkontraktionen während der Füllungsphase der urodynamischen Messung gehen mit einem erhöhten Risiko für den oberen Harntrakt einher (24). Hier muss der gesamte Verlauf der Messkurve beurteilt werden (u.a. Anzahl, Amplitude und Dauer der Detrusorkontraktionen). In Bezug auf die zu erwartende Blasenkapazität ist bei Patienten mit spinaler Dysraphie nicht nur deren Alter, sondern auch Größe und Gewicht zu berücksichtigen, da diese in den verschiedenen Altersgruppen stark schwanken können.

Vesikorenaler Reflux

Patienten mit einem meist sekundären, vesikorenenalen Reflux haben ein erhöhtes Risiko für Harnwegsinfektionen. Diese sind dann als komplizierte Harnwegsinfektionen zu werten (25).

Die vier verschiedenen Typen der neurogenen Detrusor-Sphinkter-Dysfunktionen zeigen u.U. unterschiedliche Symptome und bergen weniger oder mehr schwerwiegende Risiken für die Nierenfunktion, wenn keine erfolgreiche Therapie erfolgt. Hierbei muss auch unbedingt berücksichtigt werden, dass es sich bei der spinalen Dysraphie um ein dynamisches Krankheitsbild handelt, bei dem sich der Typ der neurogenen Blasenstörung ändern kann. Regelmäßige Untersuchungen sind daher unabdingbar.

Tabelle 2

| Typ | Störung der Blasenentleerung | Inkontinenztyp | Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion |
|---|---------------------------------|--|---|
| 1 Detrusor unteraktiv Sphinkter unteraktiv | +/- | Belastungsinkontinenz | 0 |
| 2 Detrusor unteraktiv Sphinkter überaktiv | +++ | Überlaufinkontinenz | ++ |
| 3 Detrusor überaktiv Sphinkter unteraktiv | +/- | Reflexinkontinenz Belastungsinkontinenz | ++ |
| 4 Detrusor überaktiv Sphinkter überaktiv | +++ | Reflexinkontinenz Überlaufinkontinenz | +++ |

Tabelle 2: Risiken bei den 4 Typen der neurogenen Blasen- und Sphinkterdysfunktion

3 Untersuchungsparameter und –zeitpunkte

Die urologische Diagnostik beim wachsenden Kind mit spinaler Dysraphie muss 3 Aspekte berücksichtigen:

1.) Während der gesamten Entwicklung kann sich der Typ der neurogenen Blasenfunktionsstörung ändern (26). In Abhängigkeit davon ändert sich auch das Risiko für Schädigungen des Nierenparenchyms durch vesikorenenalen Reflux, Harntransportstörung und/oder rezidivierende Pyelonephritiden (27). Nur ein sehr geringer Prozentsatz (<10%) der Kinder mit einer Meningomyelozele wird ohne Therapie kontinent (28).

2.) Mehr als ein Drittel der Änderungen des Störungsmusters (mit möglicherweise schwerwiegenden Folgen für den oberen Harntrakt) ereignen sich im 1. Lebensjahr. Der Anteil der Kinder mit Veränderungen und konsekutiven Komplikationen steigt bis zum Ende des 2. Lebensjahres auf bis zu 80% an (27, 29). Die neurologischen und orthopädischen Probleme korrelieren nicht immer mit den urologischen. So können Patienten mit einer guten Funktion der Extremitäten (Geher) massive urologische Probleme haben oder im Verlauf entwickeln (30).

3.) Auch bei anfänglich unauffälligen Kindern (normaler neurourologischer Status nach neurochirurgischer Versorgung) kommt es innerhalb der ersten 6 Lebensjahre bei einem Drittel der Kinder zu urologischen Problemen (8), meist aufgrund eines tethered cord.

Dem frühzeitigen (innerhalb der ersten drei Lebensmonate – siehe Tabelle) Einsatz einer kindgerechten urodynamischen Funktionsdiagnostik (ggf. Videourodynamik) (31) und konsequenten regelmäßigen Verlaufskontrollen kommt daher eine herausragende Bedeutung zu.

Aufgrund der Qualität der modernen pränatalen Diagnostik und Fortschritten der intrauterinen Interventionen kann eine Meningomyelozele bereits sehr frühzeitig

diagnostiziert und auch u.U. schon pränatal behandelt werden. Die Zele kann intrauterin verschlossen oder mit einem Patch versorgt werden (32-35). Erste Berichte beim intrauterinen Verschluss zeigen, dass neben der neurologischen und orthopädischen Situation auch die Blasenfunktion verbessert zu sein scheint (36). Für mit Patch versorgte Patienten stehen publizierte Daten mit einem ausreichenden Follow-up noch aus. Bei den intrauterin behandelten Säuglingen sollte die erste urologische Funktionsdiagnostik bereits vor der Entlassung aus der Klinik abgeschlossen sein, da kein spinaler Schock nach Eingriff am Rückenmark mehr vorliegt. Dies ist anders bei den postpartal verschlossenen Patienten (31).

3.1 Screening und Verlaufskontrollen

Empfohlene Zeitpunkte von Routineuntersuchungen bei unkompliziertem klinischem Verlauf und post-partal verschlossenem Defekt: (bei pränatal verschlossenen Patienten sollte die urologische Diagnostik vor Entlassung abgeschlossen sein).

Tabelle 3

| | Neu- geborene | Im Alter von 6-12 Wochen | Im Alter von 6 Monate | Im Alter von 9 Monate | Im Alter von 12 Monate | Danach 6- monatlich bis Einschulung | Nach der Ein- schulung jährlich |
|---|--|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|---|--|
| Urol. Anamnese | | X | X | X | X | X | X |
| Urinstatus | X | X | X | X | X | X | X |
| Sonographie (Nieren, Blase, Restharn) | X | X | X | (X) | X | X | X |
| Labor (Kreatinin, Cystatin C, GFR) | | X | | | X | | X |
| Orientierende Zystomanometrie | | X | X | | X | | X |
| Videourodynamik incl. MCU | | X | | | (X*) | | (X*) |
| Blutdruck | | | | X | | X | X |
| Szintigramm (MAG III/DMSA) | Optional bei V.a. Harntransportstörung / Nierenparenchymschädigung | | | | | | |

Tabelle 3: Empfohlene Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkte, bei intrauterin behandelten Säuglingen sollte die Funktionsdiagnostik vor Entlassung aus der Klinik abgeschlossen sein. Eine Zystomanometrie und ein MCU (separat oder als videourodynamische Untersuchung durchgeführt) sollte als Basisdiagnostik innerhalb des ersten Lebensjahres -vorzugsweise in den ersten drei Lebensmonaten - angestrebt werden. Eine orientierende Zystomanometrie kann zur Verlaufskontrolle dienen.

Bei unkompliziertem klinischem Verlauf und Inkontinenz ohne Restharnbildung infolge eines unteraktiven Sphinkters kann die Anzahl der Kontrollen individuell modifiziert werden. Dies trifft insbesondere auf Kindern ab dem 6. LJ bis zum Beginn der Pubertät zu, da es hier selten zu klinisch relevanten Veränderungen des Harntraktes kommt, die eine Eskalation der Therapie erfordern (eine gute Patientencompliance vorausgesetzt). Kommt es jedoch zu den im Folgenden aufgeführten Veränderungen, müssen wieder engmaschigere Kontrollen erfolgen.

Eine intensiverte Verlaufsdagnostik ist bei erhöhtem Risiko für die Nierenfunktion sinnvoll, insbesondere in folgenden Situationen:

- Rezidivierende, symptomatische (und/ oder fieberhafte) Harnwegsinfektionen
- Nachweis eines vesikorenenalen Refluxes
- Assoziierte Harnwegsfehlbildungen (ureteropelvine Stenose, Einzelniere)
- Beginnende Low-Compliance-Blase (cave: bei Kindern gibt es keine Normwerte, sodass hier die Compliance im zeitlichen Verlauf betrachtet werden muss).
- Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DLPP >40 cm H₂O)
- Ausgeprägte Detrusor-Überaktivität (Kontraktionen >40 cm H₂O bei geringer Füllung)
- Rückenmarksveränderungen: tethered cord, Syringo(hydro)myelien, Rückenmarkszysten u.a. sowie nach deren operativen Versorgung

Modifikationen der Verlaufskontrollen und -intervalle sind eventuell erforderlich in Abhängigkeit von:

- Compliance des Patienten bzw. der Eltern
- Psychosozialem Umfeld
- Assoziierten ZNS-Veränderungen und deren Dynamik
- Veränderungen nach ZNS-Operationen
- Umstellung der bisherigen Therapie
- Veränderungen der urologischen Symptomatik (z.B. rezidivierende Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis)
- Veränderungen von Miktionsmuster / Harninkontinenz
- Erheblichen Veränderungen peripher-neurologischer Befunde (z.B. Zunahme des Muskeltonus)

Weiterhin ist eine urodynamische Diagnostik vor bzw. nach medikamentöser Umstellung (z.B. anticholinerge Therapie, sympathikolytische Therapie, o.a.) und vor Durchführung operativer Interventionen am Harntrakt unerlässlich, ebenso vor und im Anschluss an die operative Lyse eines tethered cord, da es hierdurch zu

deutlichen Veränderungen im Typ und Ausprägungsgrad der neurogenen Blasenstörung kommen kann (37)

An die kinderurologisch-nephrologische Diagnostik werden im Einzelnen folgende Mindestanforderungen gestellt:

3.2 Urologische Anamnese:

- Häufigkeit des Windel-Wechsels
- bei älteren Kindern Trink- und Miktionstagebuch / Kathetertagebuch:
- Miktionsfrequenz (Dokumentation über 24 - 48 Stunden)
- Miktionsvolumina (Dokumentation über 24 - 48 Stunden)
- Häufigkeit und Volumen des unwillkürlichen Harnverlustes (wenn möglich: Dokumentation über 48 Stunden, z.B. durch Wiegen der Windeln bzw. Vorlagen)
- Trockenintervalle
- Häufigkeit und Zeitpunkte des Einmalkatheterismus, entleerte Urinmenge beim IK (24-Stundenprotokoll)
- Einlage eines Katheters über Nacht
- Harnwegsinfektionen (asymptomatisch/ symptomatisch, febril/ afebril, Dokumentation der Nachweismethode)
- Aktuelle Medikation
- Änderungen des neurologischen Befundmusters
- Gewichtsveränderungen

3.3 Urindiagnostik (Nativurin)

Zur Routine-Urinkontrolle beim asymptomatischen Kind kann der Urin nach gründlicher Reinigung des Genitales mit den handelsüblichen sterilen Klebebeuteln gewonnen werden. Bei positiven Befunden müssen diese mittels Katheterurin verifiziert werden.

Ansonsten ist die Gewinnung von „Clean catch“-Urin bzw. Mittelstrahlurin anstrebenswert (25). Bei Patienten, welche den IK durchführen, wird der Katheterurin untersucht.

- Teststreifen: Leukozytenesterase, Nitrit, Eiweiß, Hämoglobin
- Mikroskopisch (optional): Leukozyten, Zylinder
- Mikrobiologie (optional): Bakterien, Pilze, Resistenztestung

Zur Urindiagnostik bei V.a. Harnwegsinfektion siehe auch Abschnitt 5 Harnwegsinfektionen.

3.4 Urologische Sonographie

Vor der detaillierten sonographischen Untersuchung wird besonderer Wert auf eine angemessene orale Hydratation gelegt. Angestrebt wird eine Untersuchung sowohl bei gefüllter, als auch entleerter Blase (38). Das Augenmerk liegt vor allem auf folgenden Befunden (Abb. 2 und 3):

- Nierenvolumen (u.a. zur Erfassung einer kompensatorischen Hypertrophie der kontralateralen Niere) Annäherungsrechnung: Länge x Breite x Tiefe x 0,5; Berechnung der gewichtsbezogenen Perzentile nach Dinkel et al. (39)
- Parenchymechogenität und kortikomedulläre Differenzierbarkeit
- Nierenbeckenweite in mm im Hilus-Querschnitt, Klassifikation der Nierenbeckendilatation
- Kelchkonfiguration
- Prävesikale Harnleitererweiterung
- Assoziierte Harnwegsanomalien
- Ureter-Peristaltik
- Blasenfüllung (entleert, mäßig gefüllt, stark gefüllt)
- Blasenwandkonfiguration und -dicke, Divertikel/ Pseudodivertikel

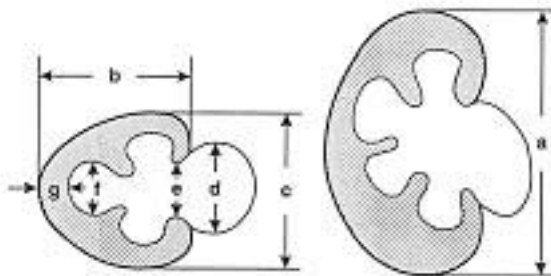


Abbildung 2: Messparameter bei der Beurteilung der Nierenbeckenkelchdilatation: a = maximaler Längsdurchmesser, b = Querdurchmesser in Hilusebene, c = Tiefendurchmesser in Hilusebene, d = extrarenale Nierenbeckenweite in Hilusebene im Querschnitt, e = intrarenale Nierenbeckenweite in Hilusebene im Querschnitt, f = maximale Kelchweite im Querschnitt, g = schmalster Abstand Parenchymaußenkontur-Kelch = Parenchymdicke

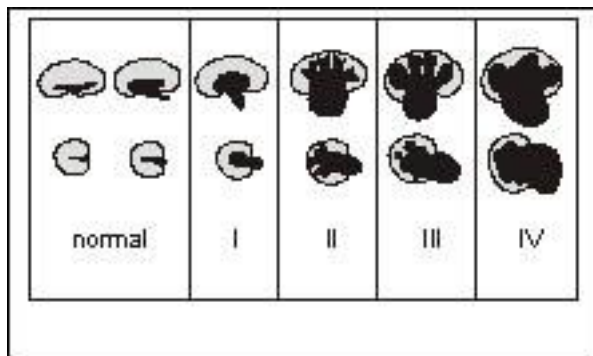


Abbildung 3: Klassifikation der Nierenbeckenkelchdilatation schematisiert nach der Konsensusgruppe (38)

Die Dicke der Blasenwand kann nicht zur Vorhersage eines deutlich erhöhten intravesikalen Blasendruck sowohl in der Füllungs-, als auch in der Entleerungsphase verwendet werden. Sie kann deswegen nicht als Parameter zur Abschätzung des Risikos für den oberen Harntrakt dienen (40).

3.5 Miktionscystourethrogramm (MCU)

Das radiologische MCU in Durchleuchtungstechnik ist in der Primärdiagnostik die Untersuchungsmethode der ersten Wahl, falls keine Videourodynamik zur Verfügung steht (die Durchführung eines separaten MCU ist entbehrlich, wenn eine Videourodynamik durchgeführt wird). Die Kontrastmittelapplikation erfolgt über einen transurethralen Blasenkatheter oder über eine suprapubische Blasenpunktion. Beurteilt werden: Blasenstruktur, Blasenhalsöffnung, Engstellung des Sphinkter externus und vesikorenalereflux.

Die Klassifikation eines vesikorenalerefluxes erfolgt nach den Vorgaben der Internationalen Refluxstudie (Abb. 4) (41).

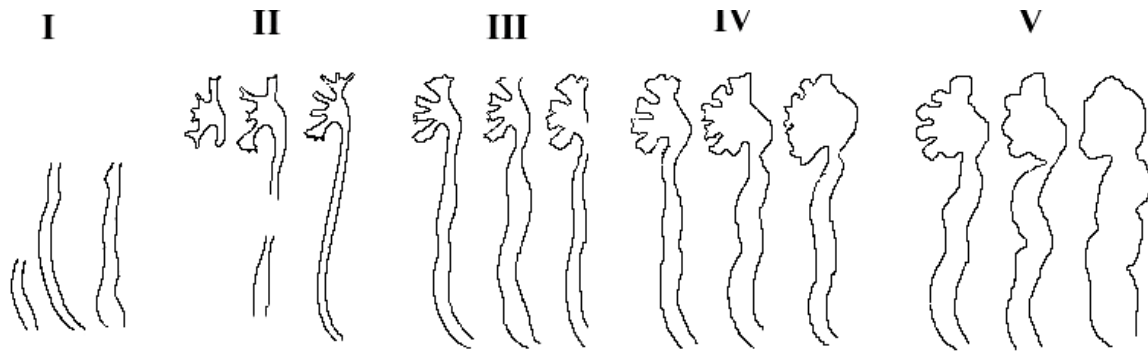


Abbildung 4: Refluxklassifikation schematisiert nach den Richtlinien der „International Reflux Study Group“ (modifiziert nach Lebowitz (41)).

3.6 Zystomanometrie / Videourodynamik

Die Zystomanometrie ist essentieller Bestandteil der urologischen Diagnostik. Orientierend kann die isolierte intravesikale Druckmessung zur Erfassung des leak-point-pressure (LPP) als Funktionsuntersuchung mit geringerem materiellem und apparativem Aufwand eingesetzt werden, wobei die alleinige Bestimmung des LLP ohne rektale Druckmessung nicht sinnvoll ist (das Auftreten von autonomen Detrusorkontraktionen und der Anstieg des Detrusordruckes sind wesentliche Parameter). Als „Detrusor – leak-point-pressure“ (DLPP) wird der Wert bezeichnet, bei welchem es infolge einer Detrusordrucksteigerung zum Urinverlust kommt, ohne dass eine Erhöhung des intraabdominellen Druckes wesentlich zur intravesikalen Druckerhöhung beiträgt (42). Ein unwillkürlicher Urinverlust beim Einsatz der Bauchpresse („Valsalva – leak-point-pressure“) oder beim Husten („Cough – leak-point-pressure“) ist auf den erhöhten intraabdominellen Druck zurückzuführen (42). Der DLPP ist von der Blasencompliance, dem urethralen Verschlussdruck und der Detrusordruckamplitude beim Auftreten unwillkürlicher Detrusorkontraktionen abhängig. Bei der Bestimmung des DLPP ist es wesentlich, die dazugehörige intravesikale Druckkurve im Verlauf zu beurteilen, da es bei einer erhöhten Spastizität des Beckenbodens trotz höherer intravesikaler Drücke nicht zu einem Urinverlust kommen muss, der aber dann bei nachlassender Spastizität des Beckenbodens unter niedrigeren intravesikalen Drücken eintreten kann. Bei dieser Konstellation würde ein hohes Risiko der Schädigung des oberen Harntraktes fälschlicherweise als zu niedrig beurteilt werden (43). Eine weitere Fehlerquelle stellt die Stärke des transurethral liegenden Katheters dar, da der LPP durch die mögliche Obstruktion durch einen großlumigen Katheter beeinflusst wird (44). Empfehlenswert ist ein Katheter der Stärke 6 Charr. Insbesondere bei kleinen Kindern ist es

schwierig, den DLPP reproduzierbar zu bestimmen. Trotz dieser Einschränkungen ist der DLPP ein wichtiger prognostischer Parameter zur Einschätzung des Risikos für die Integrität der oberen Harnwege bei vorliegender Blasenfunktionsstörung (21). Insbesondere in den ersten beiden Lebensjahren ist seine regelmäßige Messung unverzichtbarer Bestandteil der Routine-Kontrolluntersuchungen.

3.6.1 Vorbereitung zur Urodynamik

Vor einer Urodynamik sollte eine Urinkontrolle erfolgen. Bei signifikanter Keimzahl (siehe Kapitel 5 Harnwegsinfektion) im Katheterurin sollte eine resistenzgerechte antibiotische Therapie vor der Urodynamik erwogen werden. Eine Entleerung des Enddarmes vor der Untersuchung ist vorteilhaft.

Eine Cochrane-Analyse zeigte, dass eine Antibiotikaprophylaxe das Risiko einer Bakteriurie signifikant von 12% auf 4% reduziert, sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der symptomatischen HWIs, Fieber oder Dysurie zeigte (45).

3.6.2 Mögliche Messung des LPP

Der Blasendruck kann bei der orientierenden Zystomanometrie mittels eines doppelumigen urodynamischen Messkatheters oder mittels eines Infusionsschlauchsystems über einen kleinlumigen (Charr. 6) Blasenkatheter bestimmt werden. Die Blasenfüllung erfolgt mit niedriger Blasenfüllungsrate (siehe unten) (Abb.5).

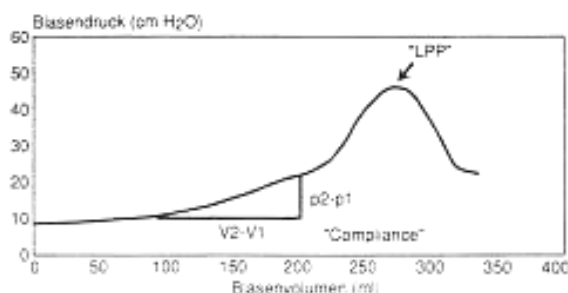


Abbildung 5: Bestimmung der Blasencompliance und des LPP bei der orientierenden Zystomanometrie (aus (46)). Folgende Parameter werden dokumentiert: a) Funktionelle Blasenkapazität in ml, b) „Compliance“ in ml/cm H₂O, c) „leak point pressure“ in cm H₂O, d) Restharn in ml.

3.6.3 Videourodynamik

Die Durchführung der Videourodynamik bei Säuglingen und Kindern auf dem „großen urodynamischen Messplatz“ ist spezialisierten Zentren vorbehalten. Sie sollte essentieller Bestandteil der urologischen Basisdiagnostik sein. Vor der Untersuchung wird eine Harnwegsinfektion ausgeschlossen. In einer kleinen Studie (66 Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung) zeigte sich kein Unterschied in den urodynamischen Befunden zwischen der Gruppe mit einer asymptomatischen Bakteriurie (2/3 der Patienten) und denen mit einer sterilen Urinkultur (1/3) (47). Bei auffälligen Befunden in der Urindiagnostik sollte die Urodynamik nach einer resistenzgerechten Vorbehandlung durchgeführt werden, da Veränderungen durch den Infekt induziert werden können.

Nach ausführlicher Aufklärung der Eltern und des Kindes erfolgt die Videourodynamik in standardisierter Technik (in einer kindgerechten und entspannten Atmosphäre) über einen transurethral oder suprapubisch eingelegten doppelumigen Messkatheter (6 Charr.), einen rektalen Abdominaldruckaufnehmer und mittels perinealen Oberflächenklebeelektroden zur Ableitung der muskulären Aktionspotentiale des Beckenbodens (Beckenboden-EMG). In Durchleuchtungstechnik über ein digitales Bildwandlersystems mit minimaler Strahlenbelastung (Gonadenbelastung bei Mädchen $<0,25$ mS, bei Knaben $<0,26$ mS) werden in der Füllungs- und Entleerungsphase Blasen-, Blasenhalshals- und Urethraconfiguration und ggfs. ein vesikorener Reflux und der Zeitpunkt seines Auftretens dargestellt und mit Angabe des Detrusordruckes zu dem Zeitpunkt dokumentiert (ersetzt damit das isolierte MCU) (48). Die Untersuchung sollte, wenn immer möglich, im Sitzen durchgeführt werden. Hier kann dann u.U. auch der Harnstrahl dokumentiert (Uroflowmetrie) werden. Ist bei starker Skoliose bzw. Hüftgelenksluxation eine Urodynamik im Sitzen nicht möglich, erfolgt sie im Liegen. Das gleiche gilt für kleine Kinder. Die Füllungsrate des 30° - 37° C warmen Gemisches aus physiologischer Kochsalzlösung (0,9%) und Kontrastmittel (2:1) beträgt zwischen 5 und 30 ml/min entsprechend dem Patientenalter (5% - 10% der zu erwartenden Blasenkapazität). Bei Kindern >5 Jahren wird das Auftreten von messbaren autonomen Detrusorkontraktionen als Detrusorüberaktivität gewertet (48). Die Messung wird mindestens 1-2-mal wiederholt, um Artefakte auszuschließen und eine bessere

Objektivierung der urodynamischen Befunde zu erreichen. Der Carbacholtest erbringt bei Kindern mit neurogener Blasenstörung bei MMC keine zusätzlichen Erkenntnisse. Der Eiswassertest kann in Ausnahmefällen (wenn die Läsion sehr tief liegt) einen Hinweis geben, ob der sakrale Reflexbogen intakt ist.

Ein Urethradruckprofil kann bei älteren Kindern und Jugendlichen mit Harninkontinenz, bei denen eine operative Intervention erwogen wird, die Beurteilung der Sphinkterkompetenz erlauben. Die Durchführung erfolgt mittels Mikrotip-Katheter (alternativ kann auch ein Perfusionskatheter verwendet werden) analog zur Technik im Erwachsenenalter bei einer Blasenfüllung von etwa 50% der maximalen Blasenkapazität. Normwerte für Kinder gibt es bisher nicht (48).

Im Säuglingsalter kann vor allem der Detrusordruck während der Füllung verlässlich dokumentiert werden, ebenso der Miktions- / Detrusordruck und das Blasenvolumen, wenn es zur Miktions bzw. zum Urinverlust kommt (31). Der DLLP ist verlässlicher zur Beurteilung des Risikos für den oberen Harntrakt, allerdings kann die verlässliche Platzierung der Rektalsonde in dem Alter schwierig sein (31). Im Rahmen einer Videourodynamik kann bei Vorliegen eines VUR der Druck, bei dem es zum Reflux kommt, und die Konfiguration von Blase und Blasen Hals bei Füllung und Entleerung beurteilt werden.

Dokumentiert werden:

- Funktionelle Blasenkapazität (ml) unter Berücksichtigung des intravesikalen Druckes (49)
- Compliance (ml/cm H₂O)
- Blasenkapazität zu Beginn der Überaktivität des Detrusors
- Maximaler intravesikaler Druck (cm H₂O)
- DLPP (cm H₂O)
- Beckenboden-EMG
- Ggf. Uroflowmetrie (Form der Flusskurve, maximaler und mittlerer Fluss, Miktionsvolumen, Restharn)
- Radiologischer Befund (Blasenwandmorphologie, Reflux, Blasen Halsöffnung, Urethra Konfiguration)

Die Klassifikation erfolgt nach den Leitlinien des Arbeitskreises Funktionsdiagnostik und der Children's Continence Society (ICCS) (19, 43, 48, 50, 51).

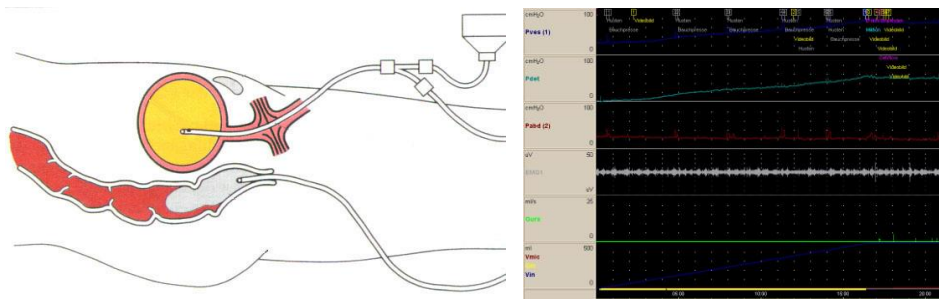


Abbildung 6: Beispiel einer Videourodynamik mit simultaner Registrierung von intravesikalen und abdominalen Drücken, Beckenbodenaktivität und Uro-Flow.

3.6.4 Langzeiturodynamik

Ein Vorteil der Langzeiturodynamik ist die natürliche Blasenfüllung bei relativ ungestörter normaler Aktivität des Kindes in gewohnter Umgebung (52-54). Hierdurch können gerade bei einer Diskrepanz zwischen Klinik und einem unauffälligen Befund der Videourodynamik repräsentative Untersuchungsergebnisse erzielt werden (54). Bei Kindern mit neurogener Blase in Folge einer spinalen Dysraphie sowie bei den weiter bestehenden technischen und apparativen Problemen der Registrierung der Langzeiturodynamik hat diese derzeit keine klinische Relevanz.

3.7 Szintigraphie

Die statische Nierenszintigraphie (DMSA-Scan) dient zur Erfassung von Perfusionsstörungen des Nierenparenchyms, die z.B. bei segmentaler Pyelonephritis oder etablierten (pyelonephritischen) Parenchymdefekten auftreten (55). Mittels Ultraschall können diese nicht zuverlässig diagnostiziert werden (56). Sie erlaubt zudem die Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion. Bei bis zu 46% der erwachsenen Patienten mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen können Parenchymnarben nachgewiesen werden (57-59). Der Nachweis von Parenchymnarben im DMSA-Scan korreliert gut mit der Entwicklung eines Hypertonus, im Gegensatz zu dem im Ultraschall erhobenen Verdacht auf eine Parenchymnarbe (59).

Die Diurese-Szintigraphie mit MAG III (^{99m}Tc -Technetium-Mercaptoacetyltriglycerin) dient der Bestimmung der seitengetrennten Nierenfunktion und der Harnabflussverhältnisse bei Verdacht auf Harntransportstörung. Durchführung und Bewertung der Diurese-Szintigraphie sollten unter Berücksichtigung der bereits publizierten Konsensuspapiere nuklearmedizinischer und interdisziplinärer Arbeitsgruppen erfolgen (38, 55). Aufgrund der teilweise sehr ausgeprägten Skoliose ist die sonographische Beurteilung der Nieren bei einigen Patienten stark eingeschränkt, sodass bei diesen Patienten mittels der Diurese-Szintigraphie mit ^{99m}Tc -MAG-3 eine relevante Harntransportstörung und die seitengetrennte Nierenfunktion zuverlässiger diagnostiziert werden kann.

3.8. Labordiagnostik: Nierenfunktion

3.8.1 Cystatin C

Cystatin C wird weder durch Geschlecht oder Alter (ab dem Ende des ersten Lebensjahres) noch durch Muskelmasse beeinflusst, was insbesondere bei nicht gehfähigen Patienten mit geringer Muskelmasse relevant ist. Gegenüber der Kreatininbestimmung hat Cystatin C mehrere Vorteile: Die Serum-Konzentration korreliert besser mit der direkten Bestimmungen des GFR, geringe Verminderungen der GFR werden anhand der Cystatin C-Werte früher erkannt (60) und zudem ist die Serumkonzentration von Cystatin C ab dem 2. Lebensjahr altersunabhängig (61). Derzeit ist Cystatin C der geeignetste Serum-Parameter zur Nierenfunktionsbeurteilung bei Spina bifida.

3.8.2 Kreatinin

Das Kreatinin ist nach wie vor einer der gebräuchlichsten Serum-Parameter für die Einschätzung der Nierenfunktion. Zur Beurteilung müssen die alters- und geschlechtsbezogenen Normwerte herangezogen werden. Die Bestimmung der globalen Nierenfunktion mit Hilfe der Kreatininwerte bei Kindern mit spinaler Dysraphie ist problematisch. Die Kreatininwerte sind von der Muskelmasse des betroffenen Kindes abhängig, die bei diesen Patienten oft deutlich vermindert ist und damit nicht immer der Altersnorm entsprechen. Die Bestimmung der GFR nach

Schwartz (unter Verwendung der Kreatininwerte) ist ebenfalls problematisch, da die Schwartz-Formel nur bei Kindern mit altersentsprechenden Körperproportionen anwendbar ist. Zur Beurteilung der Nierenfunktion ist Cystatin C gegenüber Kreatinin bei Menschen mit Spina bifida daher vorzuziehen (62) (63).

3.8.3 Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate

Für die Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate existieren verschiedene Rechenmodelle, unter denen sich für das Kindes- und Jugendalter die Schwartz-Formel unter Verwendung des Serum-Kreatinins bewährt hat (64, 65). Die Schwartz'sche Formel ist für Kinder mit Spina bifida und reduzierter Muskelmasse jedoch weniger gut geeignet (66, 67).

Es existieren zahlreiche Formeln für die Abschätzung der GFR auf der Grundlage des Cystatin C (GFR-Rechner über Internet verfügbar), die jedoch für Kinder mit Spina bifida bisher nicht validiert sind (68).

Für die Bestimmung der Cystatin-C-GFR hat sich die Formel von Filler et al bewährt, die bis zu einem Cystatin-C-Wert von 3mg/l validiert ist (62).

3.8.4 Endogene Kreatininclearance

Zur genaueren Abschätzung der GFR, insbesondere bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion, kann die endogene Kreatininclearance herangezogen werden, die das Sammeln des Urins über 24 Stunden erfordert.

3.9 Blutdruck

Zum Ausschluss einer arteriellen Hypertonie werden regelmäßige jährliche Blutdruckkontrollen empfohlen. Technik und Interpretation sollten sich an aktuellen Vorgaben der Pädiatrie orientieren (69, 70). Bei Verdacht auf eine arterielle Hypertonie sollte eine 24-Stunden-Blutdruckmessung veranlasst werden.

4 Managementstrategien

Patienten mit einer Meningomyelozele bedürfen einer lebenslangen interdisziplinären Betreuung. Bzgl. des optimalen Zeitpunktes des Therapiebeginns gibt es zwei prinzipiell unterschiedliche Konzepte: das proaktive und das abwartende Management (Beginn der Therapie erst, wenn es zu Veränderungen am Harntrakt gekommen ist) (71-73). In einer Serie hat sich gezeigt, dass es bei engmaschigen Kontrollen bei 11/60 Patienten eine Augmentation nach einem durchschnittlichen follow-up von 16 Jahren erfolgen musste, 7/58 hatten eine eingeschränkte und 2 eine stark eingeschränkte Nierenfunktion (74). Der frühzeitige Beginn des sauberen intermittierenden Katheterismus (IK) hat u.a. zu einer Reduzierung der Parenchymnarben, Erhalt der Nierenfunktion und Reduktion von den Harntrakt betreffenden Komplikationen geführt (75). Weiterhin sollte bedacht werden, dass die Lebensqualität (QoL) stark mit der Harninkontinenz korreliert, unabhängig vom Typ und Level der Spina bifida bzw. der Notwendigkeit eines Shunts (76). Die meisten aktuellen Empfehlungen, Protokolle und Leitlinien befürworten den frühzeitigen (post-partum) Beginn des IK durch die Eltern bzw. Angehörige (77-79).

Der offene intrauterine Verschluss der Zele bzw. die endoskopische Versorgung mit einem Patch erfolgt so früh wie möglich, um das Risiko für neurologische, orthopädische und urologische Komplikationen zu reduzieren (80). In der MOMS-Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen den intrauterin und den postpartum verschlossenen Patienten bzgl. der Notwendigkeit eines IKs. Es zeigte sich lediglich eine geringere Trabekularisierung der Blase innerhalb der intrauterin verschlossenen Gruppe (33). Trotz einiger positiver Berichte bei Patienten nach offenem intrauterinem Verschluss (36, 81-83), bedürfen diese Patienten ebenfalls einer sehr engmaschigen Verlaufskontrolle mit entsprechenden Funktionsuntersuchungen (wenn möglich, Abschluss der Funktionsuntersuchungen vor Entlassung aus der Klinik), da sie ebenfalls ein sehr hohes Risiko haben, im weiteren Verlauf eine neurogene Blase zu entwickeln, wie die Brasilianische Arbeitsgruppe kürzlich zeigte (84).

4.1 Therapieziele

Es wird zwischen Primärstrategien und Sekundärstrategien unterschieden, welche sich an der Pathogenese der 4 verschiedenen Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion orientieren.

Tabelle 4

| Typ | Primärstrategie(n) | Sekundärstrategie(n) |
|--|-------------------------------------|--|
| Typ 1 Detrusor unteraktiv Sphinkter unteraktiv | Blasenentleerung ↑ | Auslasswiderstand ↑ |
| Typ 2 Detrusor unteraktiv Sphinkter überaktiv | Blasenentleerung ↑ | |
| Typ 3 Detrusor überaktiv Sphinkter unteraktiv | Blasendruck ↓ | Blasenkapazität ↑ Compliance ↑ Auslasswiderstand ↑ |
| Typ 4 Detrusor überaktiv Sphinkter überaktiv | Blasendruck ↓ Blasenentleerung ↑ | Blasenkapazität ↑ Compliance ↑ |

Tabelle 4: Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion und primäre bzw. sekundäre Therapieziele

Die Therapieziele umfassen in hierarchischer Reihenfolge:

1. Protektion bzw. Verbesserung der Nierenfunktion
2. Optimierung der Blasenentleerung
3. Harnkontinenz

4.2 Therapieoptionen

Die Primärtherapie richtet sich nach dem Typ der Blasenfunktionsstörung, die Sekundärtherapie nach den therapeutischen Zielen. Das Vorgehen ist individuell anzupassen und beinhaltet eine Therapieeskalation.

Tabelle 5

| Typ | Primärstrategie | Primär- therapie | Sekundärstrategie | Sekundärtherapie / Therapieeskalation |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|--|--|
| Typ 1 Detrusor unteraktiv Sphinkter unteraktiv | Blasenentleerung ↑ | IK | Auslasswiderstand ↑ | Duloxetin bei Erwachsenen? Bulking agents? FZP, AUS +/- kontinente Vesikostomie / Mitrofanoff- Stoma |
| Typ 2 Detrusor unteraktiv Sphinkter überaktiv | Blasenentleerung ↑ | IK | | |
| Typ 3 Detrusor überaktiv Sphinkter unteraktiv | Blasendruck ↓ | Anti- muskarinika | Blasenkapazität ↑ Compliance ↑ Auslasswiderstand ↑ | Botulinum-A-Toxin– Detrusor Blasenaugmentation +/- FZP / AUS Harnableitung |
| Typ 4 Detrusor überaktiv Sphinkter überaktiv | Blasendruck ↓ Blasenentleerung ↑ | Anti- muskarinika IK | Blasenkapazität ↑ Compliance ↑ | Botulinum-A-Toxin.– Detrusor/ Blasenaugmentation Sphinkter/ Sphinkterotomie Harnableitung |

Tabelle 5: Typen der Detrusor- und Sphinkterdysfunktion, Ziele und primäre bzw. sekundäre Therapieoptionen (AUS = artificial urinary sphincter, FZP = Faszienzügelplastik, IK = intermittierender Katheterismus)

4.2.1 Management Hochdruckblase (Überaktiver Detrusor/low-compliance Blase)

Das primäre Ziel ist es, das Risiko für die Nierenfunktion zu senken. Dies wird durch die Senkung des Detrusordruckes auf wesentlich unter 30 - 40cm H₂O unter Vermeidung hoher Spitzendrücke und Steigerung von Kapazität sowie Compliance der Blase erreicht.

4.2.1.1 Konservative Therapie

4.2.1.1.1 Antimuskarinika

Antimuskarinika/ Anticholinergika vermindern/ unterdrücken eine Detrusor-überaktivität und senken den Blasendruck (85, 86). Wirkung und unerwünschte Wirkungen der Antimuskarinika hängen von der Verteilung der jeweiligen Rezeptor-Subtypen (M1-M5) in den entsprechenden Organen ab (87). In der Blase überwiegen die M2- und M3-Rezeptoren (86, 88). Die initiale Therapie des überaktiven Detrusors besteht in der oralen Gabe von Antimuskarinika, wobei derzeit die größte Erfahrung mit der Gabe von Oxybutynin vorliegt, welches auch bei Kindern im ersten Lebensjahr eingesetzt werden kann. Bei bis zu 93% der Patienten zeigt sich bei frühzeitigem Einsatz von Oxybutynin ein positiver Effekt auf die Überaktivität des Detrusors (89, 90). Bei der intravesikalen Gabe wird der „first pass“-Effekt in der Leber größtenteils umgangen, was zu einer höheren Bioverfügbarkeit führt (91, 92). Dies kann auch bei Patienten mit neurogener Blase zu einer verminderten Nebenwirkungsrate führen (93, 94). Bei der intravesikalen Gabe kann die Dosis in Abhängigkeit von tolerablen Nebenwirkungen auf bis zu 0,9 mg/kg/d gesteigert werden (95). Hierbei sind zwar weniger periphere Nebenwirkungen zu beobachten, aber es kann auch zu zentralen Nebenwirkungen kommen (96). Die deutlich verminderte Patientencompliance aufgrund der aufwändigeren intravesikalen Applikation sollte berücksichtigt werden (97). Die intravesikale und orale Verabreichung können kombiniert werden, wodurch der Effekt gesteigert werden kann (98). Die transdermale Applikation von Oxybutynin bei Kindern mit neurogener Blase zeigte eine verminderte Freisetzung des aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutynin bei guter Wirksamkeit. Allerdings wurden milde Hautreaktionen beobachtet (99).

Im Tierexperiment zeigte Propiverin deutlich weniger zentrale Wirkungen als Oxybutynin (100). Nach der Gabe von Oxybutynin wurden bei gesunden erwachsenen Probanden EEG-Veränderungen beobachtet, während Tolterodin und Trospiumchlorid keine diesbezüglichen Effekte hatten (101). Bei Kindern mit einer „over active bladder“ zeigte sich in einer kleinen (n=14), doppelt-blind randomisierten cross-over Studie kein Unterschied zwischen Placebo, Tolterodin oder Oxybutynin in Bezug auf Aufmerksamkeit oder Erinnerungsvermögen. Es zeigte sich sogar eine kleine, statistisch nicht signifikante Verbesserung der Aufmerksamkeit bei beiden Medikamenten und eine geringe Verbesserung des Erinnerungsvermögens bei Oxybutynin (102). Tertiäre Amine (Oxybutynin, Tolterodin, Propiverin, Darifenacin, Solifenacin) können leichter die Blut-Hirn-Schranke passieren als quartäre Amine (Trospiumchlorid) (103). Allerdings spielen hier auch viele andere Faktoren wie z.B. das Molekulargewicht oder die Lipophilie eine Rolle. Neben Oxybutynin wurden folgende Antimuskarinika und ihre Kombinationen bisher bei Kindern verwendet: Tolterodin, Solifenacin, Trospiumchlorid und Propiverin (104-110). Im Folgenden sind die in Deutschland derzeit erhältlichen Antimuskarinika/ Anticholinergika zusammen mit ihrer Dosierung aufgelistet.

| | |
|-------------|---|
| Applikation | oral intravesikal (Oxybutynin) transdermal (Oxybutynin) |
| Medikamente | <p>Oxybutynin (bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr zugelassen, jedoch aufgrund der langjährigen Erfahrung ist ein Off-Label Einsatz ab dem ersten Lebensjahr üblich) Dosierung oral: Kinder: 0,1 - 0,3 (maximal intravesikal 0,7 - 0,9) mg/kg KG/d verteilt auf drei Gaben Erwachsene.: 2 x 2,5 mg bis 3 x 5 mg (maximal auch 4 x 5 mg (cave Nebenwirkung) Intravesikal bis 0,9 mg/kg KG/d Transdermal (1,3 – 3,9 mg/Tag)</p> <p>Propiverin (bei Kindern zugelassen) Dosierung: 0,4-0,8 mg/kg KG (12 stdl.)</p> <p>Solifenacin (bei Kindern bisher nicht zugelassen) Dosierung: 5 mg bis max. 10 mg/d. Tolterodin (bei Kindern bisher nicht zugelassen) Dosierung: bis zu 2 x 2 mg oder 1 x 4 mg ret./d</p> <p>Trospiumchlorid (ab dem 12. LJ zugelassen)</p> |

Dosierung: bis zu 3 x 15 mg/d; Retardform bis zu 60mg/d

Darifenacin (Bei Kindern bisher nicht zugelassen)

Dosierung: 1 x 7,5 mg bis max. 2 x 7,5 mg/d

Fesoterodin (bei Kindern bisher nicht zugelassen)

Dosierung: 4 bis max. 8mg/d

Unter dem frühzeitigen, teils auch prophylaktischen Beginn einer antimuskarinen Therapie kam es seltener zu einer Verschlechterung des oberen Harntraktes und die Anzahl der Patienten, welche einer Augmentation bedürfen, verringert sich (75, 111, 112).

4.2.1.1.2 β 3-Agonisten

β 3-Agonisten, z.B. Mirabegron, stellen eine Alternative bei der Behandlung der neurogenen Überaktivität dar, da sie einen anderen Ansatzpunkt haben. Sie können auch in Kombination mit Antimuskarinika eingesetzt werden. Da es bis heute keine Studien bei Kindern gibt, kann für diese Altersgruppe keine Empfehlung ausgesprochen werden (113).

4.2.1.1.3 Selektive α -Blocker

Selektive α -Blocker sind in der Lage, den Blasenauslasswiderstand zu senken (114-117). Phenoxybenzamin ist der einzige α -Blocker, der bei Kindern zugelassen ist. Er hat jedoch starke Nebenwirkungen, insbesondere eine Hypotonie (118, 119). Selektive alpha-Blocker wie z.B. Doxazosin oder Tamsulosin wurden bei Kindern in Studien eingesetzt (114, 120, 121). Sie wurden gut vertragen, waren aber (zumindest in einer Studie) nicht effektiv (120). Prinzipiell können Sie jedoch eingesetzt werden, wobei eine entsprechende Aufklärung über den Off-Label-Use erfolgen sollte. Folgende Dosierungen wurden in den Studien bei Kindern verwendet:

| | |
|-------------|--|
| Medikamente | Phenoxybenzamin (bei Kindern zugelassen, aber kreislaurelevante Nebenwirkung (Hypotonie), deshalb ein- und ausschleichende Dosierung notwendig) Dosierung: 0,1 - 0,2 mg/kg KG (12 stdl.) Doxazosin 0,5 – 1,0 mg (max. Dosierung 2 x 2 mg) Nicht zugelassen für Kinder Tamsulosin 0,0002-0,0004mg/kg/Tag in niedriger Dosierung bis hin zu 0,0008mg/kg/Tag als höhere Dosierung maximal 0,4 mg, nicht zugelassen für Kinder Alfuzosin (Bei Kindern nicht zu gelassen, bisher keine Studien bei Kindern) |
|-------------|--|

4.2.1.1.4 Urethradilatation

Wenn IK und Antimuskarinika nicht zu einer Reduktion des intravesikalen Druckes führen (DLPP weiterhin >40cm H₂O), kann bei Kindern unter 6 Jahren in ausgewählten Fällen die Urethradilatation als vorübergehende Lösung erwogen werden (122-124).

In der Serie von Bloom und Mitarbeiter wird beispielsweise die Urethra beim 12 Monate alten Mädchen auf 27 Charr., beim 9 Jahre alten auf 38 Charr. gedehnt (z.B. mit Hegarstiften), bei Knaben erfolgt die Ballondilatation (123). Aufgrund der sehr geringen Fallzahl in der Literatur kann der Stellenwert der Urethradilatation derzeit nicht beurteilt werden.

4.2.1.1.5 Clostridium botulinum Toxin Typ A

Sind die oben angesprochenen Medikamente nicht ausreichend wirksam oder sind die Nebenwirkungen zu ausgeprägt, sollte als nächster Schritt die off-Label-Injektion von Clostridium botulinum Toxin Typ A suburothelial oder in die Detrusormuskulatur erwogen werden (125, 126). Bei Kindern konnten damit Kontinenzraten zwischen 32-100%, eine Reduktion des maximalen Detrusordruckes um 32-54%, ein Anstieg der Blasenkapazität um 27-162% und eine Verbesserung der Compliance um 28-176% erreicht werden (125). Die Effektivität von Onabotulinum Toxin A ist deutlich höher bei Harnblasen mit einer eindeutigen Überaktivität, wohingegen Blasen mit einer deutlich reduzierten Compliance und vermehrten Fibrose deutlich weniger von der Therapie profitieren (127, 128). Die Injektion von Onabotulinum Toxin A in das

Trigonum hat keinen Einfluss auf einen Reflux oder Harnstau, ob es einen Vorteil bringt, ist bisher nicht untersucht (129).

Nach Bestimmung der anatomischen Kapazität der Blase in Narkose erfolgen systematisch verteilte Injektionen. Aktuell ist die am häufigsten verwendete Dosierung von Onabotulinum Toxin A 10 bis 12 U/kg KG mit einer maximalen Dosierung zwischen 200 U und 360 U (125). In einer Studie erfolgte die Injektion von nur 5U/kg mit vergleichbaren Ergebnissen (130). Bisher gibt es bei Kindern keine randomisierten Titrationsstudien. Die Wirkung von Onabotulinum Toxin A beträgt durchschnittlich zwischen 3 und 12 Monaten (0-25). Die Effektivität der wiederholten Injektionen bleibt bis zu 10 Jahre erhalten (126, 131, 132).

Die Injektion von Onabotulinum Toxin A in den Sphinkter bei Kindern kann effektiv sein, um den Auslasswiderstand zu senken. Die Evidenz hierfür ist jedoch zu gering, um empfohlen zu werden. Sie mag aber in therapieresistenten Fällen eine Option darstellen (133, 134).

4.2.1.1.6 Neuromodulation

Die intravesikale Elektrostimulation der Blase (135-137), die sakrale Neurostimulation (138, 139) und die transkutane Neuromodulation (140) müssen weiterhin als experimentell angesehen werden und ihre Anwendung außerhalb von klinischen Studien kann nicht empfohlen werden. Unter anderem aufgrund des teils diffusen Lähmungsniveaus bei Patienten mit spinaler Dysraphie sind diese Verfahren meist nicht erfolgsversprechend. Das Gleiche gilt für die intradurale somatisch-zu-autonomischer Nerven Anastomose nach der Technik von Xiao (141, 142).

4.2.1.1.7 Blasenentleerung

Übereinkunft gemäß sollte die Blasenentleerung unter aseptischen (keimfreien) Bedingungen erfolgen, allerdings kann die Sterilität des Eingriffes nur selten bei den Patienten mit spinaler Dysraphie in der täglichen Praxis sichergestellt werden. Die Patientengruppe mit neurogener Blase aufgrund einer spinalen Dysraphie unterscheidet sich von den Patienten mit neurogener Blase aufgrund eines traumatischen Querschnittes. Letztere Patienten werden erst später im Leben mit

dem Katheterismus konfrontiert, während bei Kindern mit einer spinalen Dysraphie in der Regel schon im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter mit dem IK begonnen wird.

Der hygienische (saubere) IK (im englischen: CIC = clean intermittent catheterization) stellt in dieser Patientengruppe eine praktikable Alternative dar. Der IK, auch als sauberer intermittierender Katheterismus bezeichnet (SIK) (143), wird entweder selbst als intermittierender Selbstkatheterismus (ISK) oder durch die betreuenden Personen durchgeführt. Die Einlage eines nächtlichen Dauerkatheters verhindert insbesondere in der zweiten Nachthälfte einen Druckanstieg in der Blase und aufsteigende Infektionen. Dies hat sich insbesondere bei Risikopatienten bewährt (144). Für die nächtliche Ableitung sollte kein hydrophil beschichteter Katheter benutzt werden, da das Risiko der Verklebung besteht.

Die Anlage eines suprapubischen Katheters oder eines transurethralen Dauerkatheters ist nur in besonderen Fällen indiziert, wenn der IK z.B. aus anatomischen Gründen nicht durchführbar und eine Harnableitung nicht möglich oder sinnvoll ist.

Die Blasenentleerung mittels Crédé-Handgriff oder Valsalva-Manöver ist obsolet und sollte nicht mehr durchgeführt werden. Diese Techniken können neben einer Schädigung des Harntraktes auch zur Blasenruptur führen (145).

4.2.1.1.1.7.1 IK

4.2.1.1.1.7.1.1 Beginn des IK

Insbesondere bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD), die bei >50% der Kinder mit einer spinalen Dysraphie vorliegt (146), hat sich der frühestmögliche Beginn des IKs innerhalb der ersten Lebensmonate durch die Eltern bewährt (147). Häufig erfolgt dieser in Kombination mit der Gabe eines Antimuskarinikums (148, 149). Hierdurch kann in der Hochrisikogruppe die Notwendigkeit einer späteren Blasenaugmentation um bis zu 50% reduziert werden (27, 111, 112, 147). Ein weiterer Vorteil ist die frühe Gewöhnung der Eltern und der Kinder an den IK, welcher letztlich bei über 90 % der Patienten mit spinaler Dysraphie im Laufe des Lebens notwendig wird (150). Ein weiterer Vorteil der frühen Initiierung des IKs ist, dass die Durchführung von Kontrollurodynamiken erleichtert wird, weil Ängste bezüglich des Katheterismus abgebaut werden. Am sinnvollsten ist es, wenn die Eltern noch vor der Entlassung

aus der Klinik zum IK angeleitet werden. Hierdurch kann dann zu Hause der Restharn und die Blasenkapazität verlässlich bestimmt werden, bevor (bei den postnatal verschlossenen Patienten) die Urodynamik im Verlauf erfolgt. Bei den intrauterin therapierten Kindern erfolgt die Urodynamik idealerweise vor der ersten Entlassung aus der Klinik.

Bei abwartender Haltung kann es trotz engmaschiger Kontrollen und dem späteren Einsatz des IKs bei 5 - 19 % der Patienten zu (vermeidbaren) Komplikationen des oberen Harntraktes kommen (151, 152). Setzt die konservative Therapie zu spät ein, sind Veränderungen des oberen Harntraktes (in bis zu 31%) und Verminderungen der Compliance des Detrusors (in bis zu 58%) irreversibel (73, 147, 153). Allerdings zeigen sich auch unter dem IK Veränderungen, die weitergehende Interventionen notwendig machen können. Aus diesen Gründen sollte insbesondere bei Patienten mit DSD und dem hierbei deutlich erhöhten renalen Risiko der Beginn des IK noch vor der Entlassung aus der Klinik erfolgen (147, 152, 154).

4.2.1.1.5.1.2 Durchführung des IK

Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen ist bei hygienisch und aseptisch (teils auch als steriler Katheterismus bezeichnet) durchgeführtem Katheterismus identisch (155). Dies gilt allerdings nur, wenn der IK zu Hause durchgeführt wird. In Kliniken sollte der Katheterismus zur Vermeidung nosokomialer Infektionen aseptisch erfolgen. Eine von der Industrie gesponserte in-vitro Studie zeigte, dass die Rate der Harnwegsinfektionen steigt, wenn der Katheter mit den Fingern berührt wird (156). Der Teil des Katheters, welcher in die Blase eingeführt wird, sollte nicht mit den Fingern berührt werden. In einer cross-over Studie konnte gezeigt werden, dass unter häuslichen Bedingungen auch die mehrmalige Verwendung eines Katheters über einen längeren Zeitraum (bis zu 24 Stunden) im Vergleich zum aseptischen Katheterismus die Infektions- und Komplikationsrate nicht erhöht (155). Der Katheter wurde hierbei mit Leitungswasser abgewaschen und anschließend getrocknet. Die Inzidenz von Bakteriurien lag sowohl beim aseptischen Katheterismus als auch beim wiederverwendeten Katheter zwischen 73% und 76% (155). Die Studie wird jedoch aufgrund der sehr hohen Rate an Harnwegsinfektionen in beiden Studienarmen als sehr kritisch angesehen. In einer cross-over Studie mit 40 Kindern konnte gezeigt werden, dass die Wiederverwendung eines Katheters über drei Wochen in

Gegensatz zu einer Woche die Prävalenz einer Bakteriurie von 34% auf 74% steigerte. Zu Beginn der Studie hatten 60% der Kinder eine Bakteriurie. Innerhalb des Studienzeitraums von 18 Wochen entwickelte kein Patient einen fieberhaften HWI (157).

Mehrere Studien zeigten, dass die einmalige Verwendung von hydrophilen Kathetern im Vergleich zur Mehrfachverwendung von sauberen Polyvinyl-Kathetern bzgl. der Inzidenz von symptomatischen Harnwegsinfektionen keinen signifikanten Unterschied zeigt (158, 159). Bei der Keimbeseidlung der Katheter zeigte sich allerdings ein Trend zu weniger potentiell pathogenen Keimen bei der Verwendung von hydrophilen Kathetern, ebenso war die Patientenzufriedenheit mit den hydrophilen Kathetern höher (160). Eine Cochrane-Analyse sowie zwei kürzlich publizierte Studien zeigten, dass es zur Zeit keine Überlegenheit der einen oder anderen Technik oder des Materials (steril/ sauber, beschichtete oder unbeschichtete Katheter, einmaliger oder mehrmaliger Gebrauch, IK bzw. ISK) gibt, sodass hier keine evidenz-basierten Empfehlungen ausgesprochen werden können (158, 159, 161).

Bei Patienten mit Neuralrohrdefekt sollten aufgrund des deutlich erhöhten Risikos einer Latexallergie von Beginn an latexfreie Produkte (Handschuhe, Katheter, etc.) verwendet werden (162).

Das Anlernen des Katheterismus von Mutter und Vater sowie weiterer Angehöriger und Betreuer der Kinder ist essentiell. Die Anbindung der Patienten und ihrer Angehörigen an eine Einrichtung mit kompetenter Betreuung fördert die Akzeptanz und die Compliance bei langjährigem IK (163, 164). Die Teilnahme an Freizeitseminaren, die z. B. von der „Arbeitsgemeinschaft Spina bifida und Hydrozephalus“ (ASBH) angeboten werden, fördert wesentlich die Akzeptanz und damit die Compliance beim IK. Ängste vor der Durchführung des IKs und Sorgen um die Gefährdung des sozialen Kontaktes zu Gleichaltrigen aufgrund der Inkontinenz können hier abgebaut werden (165). Bei ausreichender manueller Geschicklichkeit und intellektueller Fähigkeit sollte der eigenständige ISK durch die Patienten ca. ab dem 6. Lebensjahr angestrebt werden. Hierbei müssen die Störungen in der Feinmotorik bei der Chiari-Malformation und mögliche Sehstörungen bei

Hirndruckkrisen berücksichtigt werden. Bei Kleinkindern und bei den Patienten, die hierzu nicht in der Lage sind, erfolgt der IK durch Eltern, Angehörige bzw. Betreuer. Der IK wird in der Regel von Eltern und Kindern gut akzeptiert und verursacht in den meisten Fällen keine ernsteren psychischen Probleme. Wesentlich ist eine entsprechende Betreuung durch Ärzte, Pflegepersonal und Urotherapeuten (164) sowie die Ausbildung der Betroffenen bzw. der Eltern und der Betreuer.

Der Nachtkatheter wird entweder als Ballonkatheter (bei unruhigen Kindern) eingelegt oder der sonst tagsüber verwendete Katheter an einen Urinbeutel angeschlossen (hydrophile Katheter dürfen nicht als Verweilkatheter verwendet werden, da es sonst durch Adhäsionen an der Schleimhaut zu Urethraläsionen kommen kann). Ist der Anschluss an einen Urinbeutel technisch nicht möglich (z.B. sehr unruhiges Kind), sollte der Urin zur Vermeidung einer Kontamination bei meist gleichzeitig bestehender Stuhlinkontinenz in eine zweite Windel ausgeleitet werden.

4.2.1.1.7.1.3 Komplikationen des IK

Bis zu 70% der erwachsenen Patienten mit einer neurogenen Blasenfunktionsstörung entwickeln unter der Durchführung des IK/ ISK einen symptomatischen Harnwegsinfekt pro Jahr, 30% entwickeln zwei und mehr, wie eine größere Untersuchung an einem Schweizer Zentrum zeigte (166).

Andere Komplikationen sind beim IK bzw. ISK relativ selten. Allerdings gibt es nur wenige Publikationen, die eine Nachbeobachtungszeit von mehr als 10 Jahren umfassen (167-170). Bei Vorliegen einer Phimose sollte, wenn die physiologische Lösung der Phimose ausbleibt, die Zirkumzision erfolgen. Auch eine extrem lange Vorhaut kann den IK/ ISK erschweren und u.U. kann eine Beschneidung die Handhabung des IK deutlich erleichtern. Hierbei ist zu bedenken, dass bei einer radikalen Zirkumzision bei den meist übergewichtigen Patienten mit eher kleinem Penis ein Teil der möglichen Klebefläche für ein späteres Kondomurinal verloren geht.

In einer Langzeitstudie wurden Verletzungen der Urethra in bis zu 25% beobachtet, wobei diese allerdings nur in wenigen Fällen zu schweren Komplikationen führten. Wird dies auf Jahre umgerechnet, kommt es zu einer Urethraläsion pro 49 Jahre IK (167). In bis zu 14% war eine Via falsa zu beobachten, bei Männern traten in bis zu

4% eine Epididymitis bzw. Urethrastrikturen auf, Prostatitiden wurden nur vereinzelt beobachtet.

Blasenperforationen, Blasensteine und die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms in der Blase sind selten und in der Literatur finden sich lediglich vereinzelt Fallberichte (171-174).

Die asymptomatische Bakteriurie unter IK stellt keinen zusätzlichen Risikofaktor dar und bedarf primär keiner antibiotischen Therapie, wenn keine assoziierten Anomalien des oberen Harntraktes (Reflux, Harntransportstörung) vorliegen (175, 176).

Die Verwendung von Dauerkathetern sollte aufgrund der hohen Infektionsrate möglichst vermieden werden (166).

4.2.2 Urotherapie bei neurogener Blasendysfunktion

Bei der Behandlung von Kindern mit Spina bifida und deren Familien ist die Urotherapie ein wertvoller, wenn bislang auch noch nicht fest etablierter Bestandteil des therapeutischen Prozesses. Urotherapie bezeichnet alle nicht-chirurgischen und nicht-pharmakologischen Behandlungsverfahren bei Harninkontinenz und ist als Behandlungskonzept bei funktioneller Harninkontinenz international etabliert (177). Zentrale Bestandteile der Urotherapie im langfristigen Betreuungskonzept sind kind- und elterngerechte Information über die Entwicklung und Funktion der Harnblase und der Blasenentleerung, Charakterisierung der diagnostizierten neurogenen Blasendysfunktion und Entwicklung von Strategien, die Blasenfunktion zu bessern, das Kind vor Nierenschäden zu schützen und eine möglichst weitgehende Kontinenz zu erreichen. Elemente der Standard-Urotherapie sind somit Aufklärung, Beratung, Stärkung der Selbsthilfekompetenz und Steigerung der Lebensqualität (z.B. Kontinenz als Ziel der Bemühungen), Steigerung der Motivation und die Entwicklung von Eigenverantwortung für die Behandlung der Blasendysfunktion (z.B. selbstständiges Katheterisieren). In der speziellen Urotherapie werden Anleitungen zum IK, die Anwendung von Arzneimitteln (z.B. Antimuskarinika), aber auch zur Darmentleerung (englisch „bowel management“) vermittelt. Auch in Deutschland gewinnt die Urotherapie an Bedeutung, in vielen europäischen Ländern ist sie bereits etabliert (177, 178).

4.2.3 Operative Therapie

4.2.3.1 Inkontinente Vesikostomie

Die Vesikostomie, vorzugsweise nach Blocksom angelegt (179), stellt insbesondere bei Säuglingen/ Kindern mit hohen Detrusordrücken eine Option dar, bei denen die zuverlässige Durchführung des IK durch die Eltern nicht gesichert ist bzw. bei denen ein IK durch die Urethra schwierig oder unmöglich ist (180-182). Insbesondere bei Kleinkindern mit einer ausgeprägten Dilatation des oberen Harntraktes sollte die Vesikostomie diskutiert werden. Die Windel-Versorgung im Säuglings- und Kleinkindalter ist unproblematisch, kann jedoch in späteren Jahren schwierig werden. Ein "cystostomy button" wird in einigen wenigen Studien als Alternative beschrieben; die Komplikationsrate (meist Harnwegsinfektionen) liegt bei einer Nachbeobachtungszeit von 37 Monaten in einer Studie bei 34% (183).

4.2.3.2 Blasenaugmentation/Blasensubstitution

Die Blasenaugmentation kann bei überaktiver und/ oder low-compliance Blase mit unauffälligem oberen Harntrakt indiziert sein, wenn die konservative Therapie und auch die Injektion von Clostridium botulinum Toxin Typ A keine Drucksenkung erzielen kann. Zur Augmentation können Dünndarm- und/ oder Dickdarmsegmente verwendet werden (184-186). Eine altersentsprechend normale Nierenfunktion ist Voraussetzung, es sei denn, die Augmentation dient als Vorbereitung für eine spätere Transplantation. Magensegmente (Gastrozystoplastik) sollten aufgrund der spezifischen Komplikationen wie Hämaturie-Dysurie-Syndrom, Alkalose und der frühzeitigen Entwicklung von sekundären Malignomen nicht mehr verwendet werden (187-190).

Die Autoaugmentation (Myotomie +/- partielle Detrusorektomie) hat den Vorteil, ohne Inkorporation von Darmsegmenten und die hierdurch möglichen metabolischen Folgen durchgeführt werden zu können (191). Die Publikationen sind in ihren Ergebnissen bzgl. der Erfolgsraten teils sehr widersprüchlich (192-196). Bei sehr selektionierten Patienten mit einer präoperativen Blasenkapazität von 75-80% der zu erwartenden Norm zeigen sich gute Ergebnisse (197, 198).

Die seromuskuläre Kolozystoplastik vermindert die metabolischen Folgen und mag eine Alternative darstellen (199, 200). Allerdings zeigte eine Studie, dass nur ca.

40% der Patienten langfristig die Anticholinergika absetzen konnten (201). Eine vergleichende Studie zeigte keinen Vorteil der seromuskulären Kolozystoplastik gegenüber den konventionellen Methoden (202).

Bei der seltenen Kombination einer low-compliance Blase mit einer funktionslosen Niere und stark dilatiertem Ureter kann der Ureter zur Augmentation der Blase im Sinne einer Ureterozystoplastik verwendet werden (203, 204). Die Erfolgsrate hängt stark von der Selektion der Patienten ab und die Re-Augmentationsrate beträgt bis zu 73% (205, 206).

Tissue Engineering zeigt in vitro und im Tiermodell einige vielversprechende Ansätze. Allerdings ist die Komplikationsrate im Vergleich zur konventionellen Blasenaugmentation mit Darmsegmenten zu hoch und die Verbesserung der Blasenkapazität und -compliance nur sehr marginal (207, 208). Diese Alternative muss weiterhin als experimentell angesehen werden und sollte nur im Rahmen streng kontrollierter Studien erfolgen. Das gleiche gilt für die Augmentation mit small intestinal submucosa (SIS) (209).

Besteht ein hochgradiger Reflux und/ oder eine signifikante Stauung des oberen Harntraktes aufgrund der neurogenen Blase, kann die Blasensubstitution (Blasenersatz nach subtotaler Blasenresektion) mit gleichzeitiger Ureterreimplantation indiziert sein (210), wenn eine ausreichende renale Funktion vorliegt.

Die Morbidität der Eingriffe ist nicht zu unterschätzen. Eine Studie des „American College of Surgeons“, welche auf „National Surgical Quality Database“ basierte, zeigte eine Komplikationsrate von 30% (23-33%) mit einer operativen Revisionsrate von 13% in den ersten 30 Tagen (211, 212). In einer weiteren amerikanischen Studie mit Daten aus dem "paediatric health information system" zeigte sich eine Blasenperforation in 6,4%, ein Ileus in 10,3%, Blasensteine in 36%, Pyelonephritis bei mehr als 1/3 und eine Re-Augmentationsrate von 13% (213). Durch regelmäßige Irrigation der augmentierten Blase (mit physiologischer Kochsalzlösung oder ggf. auch Wasser) kann die Inzidenz der Blasensteinbildung deutlich verringert werden.

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist die Blasenperforation im Rahmen des IKs (214-217). Aufgrund der neurologischen Ausfälle mit eingeschränkter bzw. fehlender Sensitivität der unteren Körperhälfte können die Symptome einer Blasenperforation und Peritonitis larviert sein (214). Patienten und Eltern müssen

über die Möglichkeit dieser Komplikation und deren Symptome umfassend informiert werden. Besteht der Verdacht auf eine Perforation, ist das CT mit Kontrastmittelfüllung der Blase das Diagnostikum der Wahl (185).

Das Risiko einer persistierenden Harninkontinenz nach alleiniger Blasenaugmentation kann auch bei entsprechender Patientenselektion, d.h. klinischem und urodynamischem Ausschluss einer Belastungsinkontinenz, nicht gänzlich ausgeschlossen werden (153 , 210, 218). Bei inkompetentem Sphinktermechanismus können die Anlage eines artifiziellen Sphinkters oder einer Faszienzügelplastik, alternativ der Blasenhalverschluss mit Anlage eines kontinenten kutanen Stomas erwogen werden (185). Eine gute Compliance des Patienten mit dem ISK ist hierfür notwendig (siehe auch 3.3).

Bei nach erfolgter Blasenaugmentation und trotz anticholinerger Medikation persistierender low-compliance Blase kann die Re-Augmentation erfolgversprechend sein (219). Suburethrale Bänder sollten erst nach Abschluss des Längenwachstums zum Einsatz kommen. Insgesamt ist deren Einsatz bei Patienten mit neurogener Blase und regelmäßigem ISK sehr kritisch zu sehen. Bisher liegen hier keine ausreichenden Erfahrungen bei Kindern vor. Einzelne kleine Serien bei erwachsenen Frauen weisen auf diese Option hin (220). Transobturatorische Bänder zeigten bei Frauen mit einer Para- bzw. Tetraplegie eine Verbesserung der Situation nur in 3 von 9 Fällen (221).

Bei an den Rollstuhl gebundenen und auch oft adipösen Patienten ist der transurethral durchgeführte ISK/ IK der Blase u. U. problematisch. Für diese Patienten ist der Katheterismus durch ein kontinentes kutanes Stoma eine deutliche Erleichterung (222). Über ein kontinentes Stoma kann entweder die Blase (kontinente Vesikostomie) oder ein heterotoper Pouch katheterisiert werden. Bei > 90% der Patienten ist das Stoma kontinent. Allerdings ist die Rate der Stomakomplikationen nicht unerheblich – in einigen Serien mehr als 50%, abhängig von der Nachbeobachtungszeit (223-231).

Shuntinfektionen und/ oder die Bildung von Liquor-Pseudo-Zysten bei Patienten mit einem ventrikulo-peritonealen Shunt sind im Rahmen der Rekonstruktion des unteren Harntraktes unter der Verwendung von Darm selten (<2%) und stellen keine Kontraindikation zur operativen Versorgung dieser Patienten dar (232-235).

Neben den operativen Komplikationen sollen auch die metabolischen Komplikationen bzw. Konsequenzen der Harnableitung bedacht werden. Hierzu zählen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, Abnahme des Vitamin B12-Spiegels und Verminderung der Knochendichte. Weiterhin kann die Stuhlfrequenz nach Ausschalten von Darmsegmenten bis hin zur Diarrhoe ansteigen (236).

Nach der Inkorporation von Darmsegmenten in den Harntrakt haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von malignen sekundären Malignomen. (237-239), eine lebenslange postoperative Nachsorge ist somit unabdingbar. Diese sollte neben einer Anamnese und körperlichen Untersuchung die Ultraschalluntersuchung von Nieren und Blase/ Augmentat bzw. Pouch und Bestimmung der Nierenwerte, Blutgasanalyse (Base excess) sowie Vitamin B12 (wenn Ileum verwendet wurde) beinhalten (236). Eine endoskopische Untersuchung, beginnend nach dem 10. postoperativen Jahr, hat sich in den USA zwar nicht als kosteneffektiv gezeigt (240, 241), kann aber der rechtzeitigen Detektion von Malignomen dienen, ähnlich wie bei Patienten mit einem rektalen Reservoir (242). Woodhouse und Kollegen empfehlen die erste Zystoskopie erst nach dem 15. post-operativen Jahr (243). Andererseits sollte bedacht werden, dass mit einem frühzeitigen Beginn die Compliance der Patienten gesteigert wird und der Endoskopeur die normalen Verhältnisse kennenlernt. Urodynamische Untersuchungen nach einer Blasenaugmentation sollten dann durchgeführt werden, wenn es zu einer neuen Dilatation des oberen Harntraktes bzw. zu einer zunehmenden Inkontinenz kommt (244).

4.2.3.2 Heterotope Harnableitung

Ist aufgrund der anatomischen Verhältnisse ein transurethraler Katheterismus nicht möglich und erscheint gleichzeitig der Erhalt der Blase aufgrund eines irreparablen Sphinkterdefizits und/ oder fibrotischen Umbaus der Blase nicht sinnvoll, so sollte diesen Patienten die Anlage einer kontinenten kutanen Harnableitung angeboten werden (210). Die Kontinenzrate beträgt mehr als 95% (210, 245). Komplikationen (z.B. Stomastenosen, Steinbildung, Ureterstenosen) treten allerdings in einem nicht zu vernachlässigenden Prozentsatz auf und bedürfen der umfassenden Information von Patienten und Eltern (231). Bei der Erläuterung der Möglichkeiten zur Harnableitung sollten der neurologische und orthopädische Status des Patienten und deren potentielle Veränderungen im Laufe der Zeit mitberücksichtigt werden (246).

Ausgeprägte Kyphoskoliose und Adipositas können weitere Probleme dieser Patientengruppe darstellen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne der Option einer Nierentransplantation bzw. bei Patienten, welche aufgrund der Schwere ihrer neurologischen Einschränkung (eingeschränkte kognitive Funktion/ feinmotorische Störungen) nicht in der Lage sind, sich regelmäßig selbstständig zu katheterisieren, sollte die Anlage einer inkontinenten Form der Harnableitung (Conduit) diskutiert werden (247). Das Colon-Conduit ist bei Kindern mit einer Komplikationsrate von bis zu 33% im Langzeitverlauf (248) dem Ileum Conduit (Komplikationsraten bis zu 86%) (249-251) überlegen und sollte für eine temporäre oder permanente inkontinente Harnableitung bevorzugt werden.

4.3 Management Niederdruckblase (unteraktiver Detrusor)

Solange der intravesikale Druck niedrig, die Kapazität altersentsprechend und die Compliance gewährleistet ist, bedarf die Niederdruckblase bei Fehlen einer relevanten Belastungsinkontinenz keiner spezifischen Therapie.

Die Entleerung erfolgt mittels IK/ SK: Siehe Kapitel 4.2.1.1.1.7.1.

Über das Vorgehen bei Sphinkterinkompetenz: Siehe Kapitel 4.4.

4.4 Management: Sphinkterinkompetenz (bei Niederdrucksituation)

Die Harninkontinenz ist einer der Hauptgründe für soziale Isolierung (252). Ein Problem für die Therapieplanung kann entstehen, wenn Patienten Inkontinenzepisoden verschweigen, obwohl diese belastend für sie sind (253). Die ausführliche Anamnese ist hier essentiell. Voraussetzung für die erfolgreiche Therapie einer Harninkontinenz bei Sphinkterinkompetenz ist eine Niederdrucksituation der Blase mit ausreichender Blasenkapazität, die ggf. medikamentös oder mittels Blasenaugmentation hergestellt werden muss. Die

operative Erhöhung des Blasenauflasswiderstandes zur Behebung der Sphinkterinkompetenz erfordert anschließend engmaschige Kontrollen, da es zu einer sekundären Hochdruckblase bei Erhöhung des infravesikalen Widerstandes kommen kann (254-256).

Die Blasenentleerung ist nach operativer Erhöhung des Auflasswiderstandes häufig nur mittels ISK/ IK möglich, welcher jedoch nach Anlage eines artifiziellen Sphinkters erschwert sein kann. Auch hier gelten Valsalva-Manöver und Crédé-Handgriff ebenfalls als streng kontraindiziert.

4.4.1 Konservative Therapie

Latexfreie Condom-Urinale können beim Mann als provisorische Lösung fungieren, wenn keine operative Therapie gewünscht wird. Hierbei muss aber unbedingt auf adäquate Anpassung (cave Druckstellen) und Hygiene geachtet werden.

Duloxetine, ein Arzneistoff aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI), wird neben der Behandlung von Depressionen, generalisierten Angststörungen, diabetischer Polyneuropathie auch zur Therapie der Harninkontinenz eingesetzt. Bei nicht-neurogener Harninkontinenz hat es einen gewissen Effekt (257). Bei Erwachsenen mit spinaler Dysraphie ist die Gabe zur Therapie einer Harninkontinenz derzeit rein experimentell.

4.4.2 Operative Therapie

4.4.2.1 Bulking agents

Injektionen von so genannten „bulking agents“ (Kollagen, Silikonpartikel (Makroplastique®), Dextranomer/ Hyaluronsäure (Deflux®, Dexcell®) oder Polyacrylat/ Polyalcohol Polymer (Vantris®)) haben eine kurzfristige Erfolgsrate zwischen 10 und 40% und haben sich mittelfristig nicht bewährt (258-261), aber zumindest haben die meisten „bulking agents“ keinen negativen Einfluss auf spätere Operationen (262). Es handelt sich weiterhin um einen experimentellen Ansatz und kann daher derzeit

für Kinder und Jugendliche nicht empfohlen werden. Auch bei Erwachsenen mit neurogener Sphinkterinkompetenz sollten andere Verfahren bevorzugt werden.

4.4.2.2 Faszienzügelplastik und artifizieller Sphinkter

Die Faszienzügelplastik oder die Implantation eines artifiziellen Sphinkters – auch in Verbindung mit oder nach einer Blasenaugmentation durchgeführt - verbessern die Kontinenzraten deutlich (263-266).

Die Faszienzügelplastik kann sowohl bei Mädchen als auch bei Knaben durchgeführt werden. Bei Knaben ist die Operation deutlich schwieriger, die Erektionsfähigkeit bleibt in den meisten Serien jedoch erhalten (267). Die Durchführung des ISKs ist postoperativ bei den meisten Patienten mit einer spinalen Dysraphie notwendig.

Mittels eines artifiziellen Sphinkters (z.B. AMS 800®) können bei ausgewählten Patienten (normale Compliance und Kapazität der Blase, Fähigkeit zur Bedienung des Sphinktermechanismus) Kontinenzraten von 80-90% erzielt werden (266). Bei Knaben sollte die Manschette um den Blasenhal gelegt werden, da die Anlage um die bulbäre Harnröhre ein deutlich höheres Risiko der Erosion beinhaltet. Auch bei Mädchen wird die Manschette um den Blasenhal gelegt. Es ist zu bedenken, dass die Revisionsraten bei Kindern und Jugendlichen in einzelnen Serien mit entsprechend langer Nachbeobachtungszeit nahezu 100% erreichen (266). Die Indikation ist deshalb insbesondere bei Kindern aufgrund des noch nicht abgeschlossenen Wachstums sehr zurückhaltend zu stellen. Einige wenige artifizielle Sphinkteren wurden nach einiger Zeit im inaktivierten Zustand belassen, wobei trotzdem eine gewisse Kontinenz vorhanden zu sein scheint (268). Nach Anlage eines artifiziellen Sphinkters kann es zu gravierenden Veränderungen des Typs der Blasenfunktionsstörung mit deutlich veränderten Druckverhältnisse kommen - eine zuvor areflexive Blase kann zur überaktiven Blase werden. Dies kann zu Veränderungen des oberen Harntraktes führen (254).

4.4.2.3 Blasenhalplastik

Die zur Verfügung stehenden Verfahren der Blasenhalplastik müssen häufig mit einer Augmentation der Blase kombiniert werden. Bei der 1986 von Kropp und Angwafo beschriebenen Verlängerung der Urethra mit gleichzeitiger

Ureterreimplantation (269) war eine Re-Operation in bis zu 20% erforderlich (270). Eines der Probleme waren in 28-44% initiale Schwierigkeiten der Patienten bei der Durchführung des ISK (270-272). Eine Reimplantation der Ureteren erfolgte in der späteren Phase der Studie nur noch bei Reflux (271). Nach Modifikationen der Technik wurden Kontinenzraten von bis zu 90% erreicht, wobei teilweise aufgrund von Schwierigkeiten beim transurethralen ISK ein kontinentes kutanes Stoma angelegt werden musste (273). Die 1994 von Pippi Salle modifizierte Technik erzielte eine Verlängerung der Urethra in das Trigonum mittels eines anterior gewonnen Detrusorstreifens. Sie hatte das Ziel, den ISK bei gleichzeitiger Erhöhung des Auslasswiderstandes zu erleichtern. Die Ureteren müssen bei dieser Modifikation regelmäßig reimplantiert werden (274). Bei Komplikationsraten von 20-30% konnten Kontinenzraten von ca. 70% erzielt werden, (275-277). Nach einem mittleren Follow-up von 7-10 Jahren ist die Anlage eines kontinenten katherisierbaren Stoma bei den meisten Patienten notwendig geworden, nur 10-33% führen noch ein ISK durch die Harnröhre durch. Die Re-Operationsrate liegt zwischen 67 und 79% (278). Zusammenfassend kann die Verlängerung der Urethra und die dadurch bedingte Erhöhung des Auslasswiderstandes bei ausgewählten Patienten eine Alternative zur Anlage eines artifiziellen Sphinkters oder zum Blasenhalsverschlusses darstellen.

4.4.2.4 Blasenhalsverschluss

Der Verschluss des Blasenhalses wird als die Ultima ratio zur Erzielung der Kontinenz bei insuffizientem Blasenhals angesehen. Bei den weiblichen Patienten erfolgt der Verschluss zwischen Urethra und Blasenhals, bei den männlichen Patienten unter Erhalt des Gefäß-Nerven-Bündels zwischen Prostata und Blasenhals (279, 280). Bis zu 1/3 der Patienten entwickeln Komplikationen, vesiko-urethrale / vesiko-vaginale Fisteln treten in bis zu 15% auf (281). Gerade bei Patienten mit fehlender Compliance bei der Durchführung des ISK und der Blasenirrigationen besteht ein erhöhtes Risiko für Blasensteine, Blasenperforation und für eine Verschlechterung der Situation des oberen Harntraktes (281, 282).

4.5 Vesikorenaler Reflux

Bis zu 30 % der Neugeborenen mit einer spinalen Dysraphie haben einen vesikoureterorenenalen Reflux (VUR) (146, 283). In der Regel handelt es sich um einen sekundären VUR, welcher nach Senkung des intravesikalen Druckes (medikamentös oder operativ) und Initiierung des IKs sistieren kann (284-286). Patienten, die in der Videourodynamik schon bei niedrigem Druck einen frühzeitigen VUR zeigen, haben auch nach entsprechender Therapie der neurogenen Blase ein erhöhtes Risiko für eine Pyelonephritis (287).

Durch die Senkung der intravesikalen Drücke auf Werte deutlich unter 40 cm H₂O bei altersentsprechender Blasenkapazität ist in mehr als 50% eine Maturation des VUR zu erwarten (288). Allerdings kann es in Abhängigkeit vom Grad und der Dauer des VUR zu einer fortschreitenden Einschränkung der Nierenfunktion kommen (289, 290).

Die Erfolgsrate der endoskopischen Refluxkorrektur mittels Unterspritzung des Ostiums bei Patienten mit neurogener Blase sind deutlich schlechter als bei Patienten mit einem primären VUR (291). In einer Serie zeigte sich ein Refluxrezidiv in 75% nach einem durchschnittlichen follow-up von 4,5 Jahren (292), was im klaren Kontrast zu den Erfolgsraten der offen operativen Technik steht (293). Weiterhin besteht gerade nach endoskopischer Therapie ein etwas erhöhtes Risiko einer Obstruktion.

Patienten mit einem hochgradigen VUR haben ein hohes Risiko, dass der VUR auch nach einer Augmentation persistiert und symptomatisch bleibt bzw. wird (294). In den Fällen einer Refluxpersistenz unter konservativer Therapie bei hochgradigem, symptomatischem VUR sollte im Rahmen der Blasenaugmentation/ -substitution zeitgleich eine Ureterreimplantation erfolgen.

5. Harnwegsinfektion

5.1 Definitionen

Harnwegsinfektionen lassen sich nach Lokalisation, Symptomen und nach dem Vorliegen oder Fehlen komplizierender Faktoren einteilen.

Bei einer *Zystitis* sind Infektion und Entzündungsreaktion auf die Blase begrenzt; bei einer *Pyelonephritis* ist das Nierenparenchym betroffen. Von einer *asymptomatischen Bakteriurie* wird gesprochen, wenn bei mikrobiologischem Nachweis einer Harntraktbesiedlung keinerlei Symptome und keine Leukozyturie bestehen. Die Unterscheidung zwischen einer asymptomatischen und einer symptomatischen Harnwegsinfektion ist bei Patienten mit spinaler Dysraphie jedoch mitunter schwierig, da die Symptome aufgrund der neurologischen Defizite verschleiert sein können.

Definitionsgemäß gelten Harnwegsinfektionen bei neurogener Blasenfunktionsstörung als „kompliziert“ (295, 296).

5.2. Diagnose:

Die Diagnose und Bewertung einer Harnwegsinfektion wird anhand dreier Kriterien getroffen:

1. Vorhandensein klinischer Symptome, die sehr uncharakteristisch sein können
2. Hinweise für eine Entzündungsreaktion (Leukozyturie)
3. Bakteriennachweis in der Urinkultur

5.2.1. Uringewinnung

Bei Patienten, die zu einer willkürlichen Spontanmiktion in der Lage sind, wird **Mittelstrahlurin** gewonnen.

Wird bereits ein IK durchgeführt, so sollte die Uringewinnung mittels **transurethralem Katheterismus** erfolgen. Die Urinprobe ist dann auch für die Urinkultur geeignet.

„**Beutelurin**“: Besteht keine dringliche Behandlungsindikation, so kann der Spontanurin nach gründlicher Reinigung mit Wasser und Abtrocknen des Genitales

in einem selbstklebenden Plastikbeutel aufgefangen werden. Er ist allerdings nur zum Ausschluss einer HWI bei fehlendem Nachweis von Leukozyten, Nitrit und mikroskopisch nachweisbarem Fehlen von Bakterien zu verwenden. Für die mikrobiologische Untersuchung ist der „Beutelurin“ wegen der sehr häufigen Kontaminationen und falsch positiven Befunde ungeeignet.

Blasenkatheter oder suprapubische Blasenpunktion: Wenn kein Mittelstrahlurin gewonnen werden kann, ist zur Uringewinnung für die mikrobiologische Diagnostik ein Blasenkatheterismus oder eine suprapubische Blasenpunktion ratsam (297). Die Erfolgsrate der Punktion ist am höchsten, wenn das Füllungsvolumen der Blase vorher sonographisch abgeschätzt wird (298, 299).

Die Art der Uringewinnung ist für die Interpretation des mikrobiologischen Kulturergebnisses von besonderer Bedeutung und sollte auf dem Anforderungsschein für das mikrobiologische Labor grundsätzlich angegeben werden.

5.2.2. Streifentest und Urin-Mikroskopie

Der Streifentest auf Leukozyten und Nitrit besitzt eine hohe Sensitivität bei relativ guter Spezifität. Durch die Urinmikroskopie lässt sich die Leukozyturie weiter quantifizieren, eine Bakteriurie erkennen und bei Nachweis von Leukozytenzylindern eine Nierenparenchymbeteiligung nachweisen (297, 300).

5.2.3. Mikrobiologische Diagnostik

Bei begründetem Verdacht auf eine HWI ist vor Einleitung der empirischen antibakteriellen Therapie eine Urinkultur zu fordern. Jede Urinkultur sollte idealerweise aus einer frisch gewonnenen Urinprobe innerhalb von 2-4 Stunden angesetzt werden. Bis zum Transport in das mikrobiologische Labor ist der Urin bei 2°–8° C aufzubewahren.

5.2.3.1 Bedeutung der Keimzahlen in der Urinkultur für die Diagnose einer Harnwegsinfektion (Voraussetzung: 1 pathogener Keim)

In Abhängigkeit von der Uringewinnung sind unterschiedliche Keimzahlen definitionsgemäß beweisend für eine Harnwegsinfektion (Tab. 7). Die sogenannte „signifikante Keimzahl“ bei sauber gewonnenem Mittelstrahlurin liegt bei $> 100.000/\text{ml}$ (301, 302). Bei Patienten mit Symptomen einer Harnwegsinfektion, die durch Blasenpunktionsurin gesichert war, wurden jedoch auch geringere Keimzahlen im Mittelstrahlurin gefunden (303, 304). Für die Diagnosestellung einer Harnwegsinfektion sind klinische Symptomatik, Vorhandensein einer Leukozyturie und bakteriologischer Befund in der Zusammenschau entscheidend (305).

Zeichen für eine Kontamination der Urinprobe sind niedrige Keimzahlen, Mischkulturen, unterschiedliche Keime in seriellen Proben oder Keime, die gewöhnlich nicht bei Harnwegsinfektionen gefunden werden.

Tabelle 6

| | pathologisch |
|--|-----------------------|
| Mittelstrahlurin, „clean catch –“ Urin | $> 100.000/\text{ml}$ |
| Katheterurin/Blasenpunktat | $> 10.000/\text{ml}$ |

Tabelle 6: Wertung der Keimzahlen in Abhängigkeit von der Methode der Uringewinnung

5.2.4. Lokalisation der Harnwegsinfektion

Eine sichere Differenzierung zwischen Zystitis und Pyelonephritis ist nicht immer möglich (Tabelle 7). Für die Praxis hat sich die gemeinsame Beurteilung von Körpertemperatur, Leukozytenzylinder in der Mikroskopie, Leukozytenzahl mit Differentialblutbild und CRP bewährt. Als derzeit bester Laborparameter für die Erkennung einer Nierenparenchyimbeteiligung gilt das Procalcitonin (306, 307).

Tabelle 7

| | Pyelonephritis wahrscheinlich | Pyelonephritis unwahrscheinlich | Bemerkungen |
|--|--|--|---|
| Fieber | > 38,5 ° C | < 38,5 ° C * | Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen kann Fieber auch bei Urosepsis fehlen! |
| CRP(C-reaktives Protein) | > 20 mg/l | < 20 mg/l | |
| Procalcitonin | > 0,5 ng/l | < 0,5 ng/l | |
| Leukozytose und Linksverschiebung | vorhanden | nicht vorhanden | |
| Leukozytenzylinder | beweisend für Pyelonephritis | - | im Nativurin nur selten vorhanden |
| Sonographisch bestimmtes Nierenvolumen | Vergrößerung (> 2 Standardabweichungen) | keine Vergrößerung | |
| Perfusionsausfälle in der DMSA-Szintigraphie | vorhanden | nicht vorhanden | Sicherster Parameter. In der Regel nicht Teil der Primärdiagnostik; v.a. bei wissenschaftlichen Fragestellungen |

Tabelle 7: Parameter zur Unterscheidung zwischen Pyelonephritis und Harnwegsinfektion ohne Nierenbeteiligung

5.3. Therapie

Neben der Beseitigung von Beschwerden und Krankheitssymptomen ist die Vermeidung von Nierenparenchymschäden und einer Urosepsis das Hauptziel der Behandlung. Meist erfordert eine akute HWI eine antibakterielle Therapie, bevor der Erreger bekannt ist und das Ergebnis der Resistenztestung vorliegt. Die Antibiotikaauswahl erfolgt daher „kalkuliert“ nach der größten Erregerwahrscheinlichkeit. Bei einem komplizierten HWI ist häufiger mit Non-E.coli-Keimen wie *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., Indol-positiven *Proteus species*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterokokken und Staphylokokken zu rechnen (295).

Vor Einleitung der Therapie soll daher bei neurogener Blasenfunktionsstörung idealerweise eine Urinkultur angelegt werden, um die Therapie später ggfs. entsprechend dem Kultur- und Resistenzergebnis modifizieren zu können (297).

5.3.1. Antibakterielle Therapie bei Pyelonephritis

Neugeborene und junge Säuglinge in den ersten 3-4 Lebensmonaten bedürfen bei fieberhaften Harnwegsinfektionen oder bei Verdacht auf eine Pyelonephritis grundsätzlich einer parenteralen antibakteriellen Therapie unter stationären Bedingungen.

Tabelle 8

| Erkrankung | Vorschlag zur kalkulierten Therapie ¹ | Applikation | Gesamte Therapiedauer |
|----------------|--|---|-----------------------|
| Pyelonephritis | Aminoglykosid ² + Ampicillin oder Cephalosporin der Gruppe 3 ³ + Ampicillin | parenteral bis mindestens 2 Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie gemäß Antibiogramm | 10 (– 14) Tage |

Tabelle 8.: Empfehlungen zur kalkulierten Therapie der Pyelonephritis im Neugeborenen- und Säuglingsalter < 3 Monaten

¹ Die Wahl der einen oder anderen Kombinationsbehandlung ist unter anderem von der lokalen Resistenzlage abhängig zu machen. Die Kombination mit Ampicillin wird wegen der häufigeren Enterokokken-Infektionen im frühen Säuglingsalter empfohlen.

² z.B. Tobramycin oder Gentamicin. Die Therapie mit einem Aminoglykosid sollte möglichst nicht länger als drei bis fünf Tage lang durchgeführt und nach Erhalt des Resistogramms ggfs. durch ein anderes, geeignetes Antibiotikum abgelöst werden.

³ z.B. Ceftriaxon, Cefotaxim oder Ceftazidim. Bei Verdacht auf *Pseudomonas aeruginosa* bevorzugt Verwendung von Ceftazidim

Kinder und Jugendliche mit spinaler Dysraphie sollten im Falle einer Pyelonephritis in der Regel einer parenteralen kalkulierten (empirischen) Behandlung zugeführt werden. Die orale kalkulierte antibakterielle Therapie mit einem Cephalosporin der Gruppe 3, Aminopenicillin/Clavulansäure oder Ciprofloxacin (ab 2. Lebensjahr zugelassen) kann bei gutem Allgemeinzustand und hoher Compliance eine Alternative sein, muss jedoch ärztlicherseits sehr engmaschig überwacht werden.

Bei funktioneller infravesikaler Obstruktion (z.B. bei Detrusor-Sphinkter-Dyssynergia) kann eine passagere Entlastung der Blase durch einen transurethralen Blasenverweilkatheter oder eine suprapubische Zystostomie erfolgen.

Tabelle 9

| Erkrankung | Therapievorschlag ¹ | Applikation | Gesamte Therapiedauer |
|-----------------------------|---|---|-----------------------|
| Komplizierte Pyelonephritis | Aminoglykosid + Ampicillin oder Piperacillin/Tazobactam ² oder Ceftazidim ³ + Ampicillin | parenteral bis mindestens 2 Tage nach Entfieberung, dann orale Therapie nach Antibiogramm | 10– 14 Tage |

Tabelle 9: Empfehlung zur kalkulierten antibakteriellen Therapie der komplizierten Pyelonephritis

¹ die Wahl der einen oder anderen Kombinationsbehandlung ist unter anderem von der lokalen Resistenzlage abhängig zu machen. Die Kombination mit Ampicillin wird wegen der häufigeren Enterokokken-Infektionen bei komplizierten Pyelonephritiden empfohlen.

² zugelassen für Kinder ab 2 Jahren

³ Unter den Cephalosporinen der Gruppe 3 ist Ceftazidim bei komplizierter Pyelonephritis wegen seiner Pseudomonas-Wirksamkeit zu bevorzugen

5.3.2. Antibakterielle Therapie bei Zystitis

Im Regelfall sollten sog. Reserveantibiotika (z.B. Ciprofloxacin) bei der kalkulierten Therapie einer Zystitis zur Vermeidung weiterer Resistenzentwicklungen zurückhaltend eingesetzt werden. Die American Academy of Pediatrics (AAP) empfiehlt, den Einsatz von Fluoroquinolonen (z.B. Ciprofloxacin) auf Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* oder multiresistente gramnegative Keime zu beschränken, bei denen eine parenterale Therapie nicht möglich und kein anderes orales Antibiotikum einsetzbar ist (308).

Tabelle 10

| Chemotherapeutikum (Beispiele) | Tagesdosis | Applikation |
|---|---|----------------|
| Trimethoprim ² | 5 mg/kgKG | p.o. in 2 ED |
| Trimethoprim/Sulfamethoxazol ² | 5 mg/kgKG (TMP-Anteil) (Jugendl: 320 mgTMP + 1600 mg SMZ) | p.o. in 2 ED |
| Amoxicillin/Clavulansäure | 37,5(-75) mg/kgKG (Amoxicillin-Anteil) | p.o. in 3 ED |
| Nitrofurantoin | 3-5 mg/kgKG | p.o. in 2 ED |
| Nitroxolin | Kinder ab 3 Jahre: 240 mg Kinder, Jugendl. ab 14 Jahre: 480 mg | p.o. in 3 ED |
| Fosfomycin ¹ | 3 g | p.o.in 1 Dosis |
| Oral-Cephalosporin | | |
| Gruppe 3, z.B. Ceftibuten | 9 mg/kgKG | p.o. in 1 ED |
| Gruppe 3, z.B. Cefpodoximproxetil | 8(-10) mg/kgKG | p.o. in 2 ED |
| Gruppe 3, z. B. Cefixim | 8(-12) mg/kgKG | p.o. in 1-2 ED |

Tabelle 10: Auswahl von geeigneten Medikamenten zur Therapie der Zystitis

¹Fosfomycin ist für Mädchen ab 12 Jahren und Frauen > 50 kg zugelassen. Kontraindikation bei Kindern < 12 Jahren. Kontraindikation bei Niereninsuffizienz. ESBL-bildende Erreger sind in Deutschland meist gegenüber Fosfomycin sensibel

Die empfohlene Mindest-Therapiedauer bei Zystitis liegt 5 Tagen. Bei Verwendung von Fosfomycin ist eine Einmaldosis ausreichend.

5.3.3. Asymptomatische Bakteriurie

20 %- 70 % der Kinder unter IK bei spinaler Dysraphie weisen bei Routine-Urinkontrollen eine asymptomatische Bakteriurie auf (175, 309). Sie bedarf in der Regel keiner antibakteriellen Therapie. Vor interventioneller Diagnostik (z.B. urodynamische Diagnostik, MCU), extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie oder operativen Eingriffen am Harntrakt sollte jedoch eine präinterventionelle resistenzgerechte Therapie erfolgen.

5.4. Infektionsprophylaxe

5.4.1. Chemoprophylaxe

Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung tragen ein erhöhtes Risiko für symptomatische Harnwegsinfektionen. Verminderte Blasencompliance, vesikorenalere Reflux und Detrusorhyperaktivität zählen zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pyelonephritis (310). Im Zusammenhang mit dem ISK ist die Möglichkeit einer Keim-Inokulation gegeben. In den meisten europäischen Zentren gibt es standardisierte Protokolle, um eine HWI zu behandeln, allerdings keine zur Vorbeugung, Diagnostik und Behandlung von HWIs bei Kindern mit neurogener Blase unter ISK (311).

Eine antibakterielle Langzeit-Infektionsprophylaxe hat zwar einen signifikanten Einfluss auf die Infektionsrate, der Nachweis einer Wirksamkeit gegenüber der Entwicklung pyelonephritischer Nierenschäden konnte bei Kindern bislang jedoch nicht erbracht werden (312, 313). Einige prospektive Studien der letzten Jahre sprechen sogar gegen ihre Effizienz speziell bei Patienten mit spinaler Dysraphie (314). In ihren aktuellen Empfehlungen für die Therapie der neurogenen Blasenfunktionsstörung bei Kindern mit spinaler Dysraphie raten die Experten der International Children's Continence Society (ICCS) von einer obligatorischen Chemoprophylaxe ab (315). Ähnliche Stellungnahmen wurden aufgrund der aktuellen Datenlage auch von einer Expertengruppe für erwachsene Patienten abgegeben (316).

Mehrfach rezidivierende Pyelonephritiden und ein hochgradiger VUR stellen jedoch eine Indikation für die antibakterielle Prophylaxe dar. Für diese Risikogruppe ist die Studienlage eindeutig (317, 318). Im Übrigen sollte eine antibakterielle Infektionsprophylaxe in den ersten Lebensmonaten während des Erlernens des IK durch Eltern und Betreuungspersonen bis zum Erreichen eines zuverlässigen Behandlungskonzepts erwogen werden (319).

Nitrofurantoin und Trimethoprim gelten als Mittel der Wahl zur Infektionsprophylaxe. Die Medikation wird in der Regel einmal täglich vor dem Schlafengehen verabreicht. Die Menge beträgt 1/4 - 1/5 der üblichen therapeutischen Tagesdosis (Tabelle 11). Bei der Wahl der geeigneten Substanz zur antibakteriellen Prophylaxe sollte das Resistenzmuster des die letzte symptomatische HWI verursachenden Keims bekannt sein. Es ist empfehlenswert, nach Möglichkeit diejenige Substanz für die Prophylaxe zu vermeiden, gegen welche dieser Keim als resistent getestet wurde.

Bezüglich der Dauer der Prophylaxe können derzeit keine generellen Empfehlungen gegeben werden. Prinzipiell handelt es sich um eine zeitlich beschränkte Maßnahme, deren Fortsetzung regelmäßig begründet werden muss.

| Substanz | einmalige Tagesdosis in mg/kgKG | Anwendungsbeschränkung bei jungen Säuglingen |
|---|---------------------------------|--|
| Nitrofurantoin | 1 | < 7.Lebenswoche |
| Trimethoprim | 1 (-2) | < 3.Lebensmonat |
| Cefaclor als Alternative in den ersten Lebenswochen | 10 | Keine |

Tabelle 11: Auswahl von Substanzen zur antibakteriellen Infektionsprophylaxe

5.4.2. Weitere Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe

Die Beseitigung von prädisponierenden Faktoren für HWI (Obstipation, Restharnbildung, hygienische Probleme beim IK/ ISK, nicht adäquat therapierte Blasenfunktionsstörung) ist unverzichtbarer Bestandteil der Infektionsprophylaxe. So kommt es bereits allein mit der wirksamen Regulation der Stuhlentleerung (z.B. durch regelmäßige retrograde Darmirrigation) nachweislich zu einer Reduktion der Infektionshäufigkeit (320, 321).

Die Aufrechterhaltung einer geregelten, über den Tag möglichst gleichmäßig verteilten Flüssigkeitszufuhr und entsprechend regelmäßige, restharnfreie

Blasenentleerungen trägt zur Prophylaxe rezidivierender HWIs bei (322). Inwieweit allein eine erhebliche Steigerung der täglichen Trinkmenge tatsächlich einen Einfluss auf die Bereitschaft von HWI hat, ist strittig (323, 324).

Eine unzureichende Behandlung der Blasenfunktionsstörung ist gelegentlich eine Erklärung für eine fortbestehende Infektionsneigung. Rezidivierende HWIs sollten daher zur (vorzeitigen) video-urodynamische Kontrolle (alternativ, wenn Videourodynamik aus logistischen Gründen nicht möglich, Urodynamik und MCU) im infektfreien Intervall veranlassen, damit ggfs. gezielt das Management der neurogenen Blasenfunktionsstörung umgestellt werden kann.

Tabelle 12

| |
|--|
| Bei Verschlechterung des Detrusordruckes ggfs. antimuskarine Therapie bzw. Dosiserhöhung der Antimuskarinika |
| Bei hohen Restharmengen Beginn eines intermittierenden Katheterismus |
| Katheterisierungstechnik überprüfen |
| Bei bereits erfolgreichem IK ggfs. Frequenz erhöhen |
| Optimierung der Stuhlentleerung, Verhinderung einer Obstipation |

Tabelle 12: Mögliche unterstützende Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe

5.4.2.1. Zirkumzision

Das Risiko für eine Pyelonephritis beträgt bei gesunden männlichen Säuglingen durchschnittlich 1%. Eine Zirkumzision reduziert dieses Risiko um 90%. Die „number needed to treat“ (NNT) liegt bei 111 – es müsste demnach bei 111 gesunden Jungen eine Zirkumzision durchgeführt werden, um eine einzige Pyelonephritis zu verhindern (325). Die Datenlage für neurogene Blasenfunktionsstörungen ist unzureichend. Geht man davon aus, dass für sie wie in der Normalpopulation die Reduktion des Risikos für HWI von ca. 90% nach einer Zirkumzision gilt, so lässt sich eine hypothetische NNT kalkulieren. Zur Erleichterung des intermittierenden Katheterismus und zur Verbesserung der periurethralen Hygiene ist im Einzelfall eine Zirkumzision in Erwägung zu ziehen.

5.4.2.2. Cranberry

Die Wirkung von Preiselbeerextrakt aus *Vaccinium macrocarpon*, einer in den USA und Kanada heimischen Cranberry-Art, beruht in erster Linie auf der Adhärenzhemmung uropathogener *E. coli* am Uroepithel durch Proanthocyanidine. Im Erwachsenenalter ließ sich in einigen Studien ein protektiver Effekt von Cranberry-Präparaten auf die Rezidivrate symptomatischer HWI nachweisen (326). Ebenso existieren entsprechende positive Studienergebnisse für Kinder ohne neurogene Blasenfunktionsstörungen (327-329). Andere Studien verzeichneten jedoch keinen relevanten protektiven Effekt im Erwachsenenalter (330, 331) oder zumindest eine Unterlegenheit gegenüber konventioneller antibakterieller Prophylaxe mit Cotrimoxazol (331). Für erwachsene Menschen mit Rückenmarksverletzungen liegen ähnliche Daten vor (332).

Bei Kindern mit neurogenen Blasenentleerungsstörungen fand sich kein Einfluss von *Cranberry-Saft* auf die Infektionsrate (333, 334) lediglich eine kleine prospektive Studie sprach dagegen für eine Wirksamkeit von *Cranberry-Kapseln* in dieser Patientengruppe (335).

Für eindeutige evidenzbasierte Empfehlungen ist die Studienlage zu Cranberry derzeit insgesamt noch zu schwach (336). Die teils widersprüchlichen Daten lassen es jedoch nicht zu, von der Behandlung grundsätzlich abzuraten – insbesondere dann, wenn eine Prophylaxe mit Antibiotika nicht gewünscht wird.

5.2.2.3. Orale Vakzinierung

Ganzkeimvakzine zur parenteralen oder oralen Applikation enthalten zum Beispiel inaktivierte Enterobakterien bzw. lyophilisierte *E. coli*-Fraktionen, deren Aufnahme zu einer Immunstimulation und erhöhten IgA-Spiegeln im Urin führen soll. Bei Erwachsenen erwies sich die Prophylaxe mit Uro-Vaxom® in einigen Placebo-kontrollierten Studien als wirksam (337). Für das Kindesalter existiert lediglich eine kontrollierte, randomisierte Studie, die im Vergleich mit Nitrofurantoin einen etwa gleichwertigen protektiven Effekt von Urovaxom® erbrachte (338). Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien bei Kindern oder Erwachsenen mit neurogener Blasenfunktionsstörung liegen nicht vor.

5.2.2.4. D-Mannose

D-Mannose reduziert die Adhäsionsfähigkeit von Pili-tragenden uropathogenen E.coli durch Bindung an Typ-1-Pili des Bakteriums. Bei Erwachsenen wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie eine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo gezeigt, die der von Nitrofurantoin als Vergleichspräparat annähernd ebenbürtig war (339).

Im Erwachsenenalter führte die Kombination von D-Mannose und Lactobacillus acidophilus in einer Pilotstudie zu einer Reduktion der Infektionsrate bei Patientinnen und Patienten mit neurogener Blasenfunktionsstörung (340). Erfahrungen bei Kindern fehlen.

6 Literatur

1. Lemire RJ, Loeser JD, Leech RW, Alvord Jr. EC. Normal and abnormal development of the human nervous system. . Hagerstown, Maryland: Harper and Row; 1975.
2. Eibach S, Moes G, Hou YJ, Zovickian J, Pang D. Unjoined primary and secondary neural tubes: junctional neural tube defect, a new form of spinal dysraphism caused by disturbance of junctional neurulation. Childs Nerv Syst. 2017;33(10):1633-47.
3. Ludwig HC. Spina bifida In: Zwißler B, Rossaint R, Werner C, Engelhard K, editors. Chirurgie für Anästhesisten. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2019.
4. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2017;317(2):190-203.
5. Practice Bulletin No. 187: Neural Tube Defects. Obstet Gynecol. 2017;130(6):e279-e90.
6. Senousy SM, Farag MK, Gouda AS, El Noury MA, Dabbous OA, Gaber KR. Association between biomarkers of vitamin B12 status and the risk of neural tube defects. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2018;44(10):1902-8.
7. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor MC, Barisic I, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. BMJ. 2015;351:h5949.
8. Tarcan T, Bauer S, Olmedo E, Khoshbin S, Kelly M, Darbey M. Long-term followup of newborns with myelodysplasia and normal urodynamic findings: Is followup necessary? J Urol. 2001;165(2):564-7.
9. Maher CO, Bauer SB, Goumnerova L, Proctor MR, Madsen JR, Scott RM. Urological outcome following multiple repeat spinal cord untethering operations. Clinical article. J Neurosurg Pediatr. 2009;4(3):275-9.
10. Lapidès J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. 1972. J Urol. 2002;167(2 Pt 2):1131-3; discussion 4.
11. Raezer DM, Benson GS, Wein AJ, Duckett JW, Jr. The functional approach to the management of the pediatric neuropathic bladder: a clinical study. J Urol. 1977;117(5):649-54.
12. Thorup J, Biering-Sorensen F, Cortes D. Urological outcome after myelomeningocele: 20 years of follow-up. BJU International. 2011;107(6):994-9.
13. Veenboer PW, Bosch JLHR, van Asbeck FWA, de Kort LMO. Upper and Lower Urinary Tract Outcomes in Adult Myelomeningocele Patients: A Systematic Review. PloS one. 2012;7 (10) (no pagination)(e48399).
14. Muller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. Curr Opin Urol. 2002;12(6):479-84.
15. Lloyd JC, Nseyo U, Madden-Fuentes RJ, Ross SS, Wiener JS, Routh JC. Reviewing definitions of urinary continence in the contemporary spina bifida literature: A call for clarity. Journal of Pediatric Urology. 2013;9(5):567-74.