

**Diplomarbeit**

**Eine retrospektive Datenanalyse des Outcomes der  
Cohenplastik im Kindesalter**

eingereicht von

**Julia Sieber**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendchirurgie**

unter der Anleitung von

**Dr<sup>in</sup>. med. univ. Vanessa Wolfschluckner**  
**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Georg Singer**

Graz, Datum 25.07.2025

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 25.07.2025

Julia Sieber eh.

## **Danksagungen**

Hiermit möchte ich mich recht herzlich bei meinen beiden Betreuer\*innen Dr. Vanessa Wolfschluckner und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Georg Singer bedanken, die mich beim Erstellen dieser Diplomarbeit jederzeit unterstützt haben. Vielen Dank für die geduldige Beantwortung meiner Fragen und die ermutigende Begleitung im gesamten Schreibprozess.

Ein sehr großer Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mir während des gesamten Studiums stets zur Seite standen, an mich glaubten und mich in meiner Entwicklung unterstützt und inspiriert haben.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Die Cohenplastik stellt ein häufig angewandtes Operationsverfahren zur Therapie des vesikoureteralen Refluxes (VUR) dar. Ziel dieser Arbeit war die Evaluierung der Ergebnisse dieses chirurgischen Eingriffs unter Berücksichtigung des prä-, peri- und postoperativen Verlaufs.

Die Einleitung bietet eine umfassende Darstellung des Krankheitsbildes VUR mit Beleuchtung von Embryogenese, klinischer Präsentation, Diagnostik, möglicher Komplikationen sowie therapeutischer Optionen - unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstandes und geltender Leitlinien.

## Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse aller Patient\*innen von Januar 2009 bis Dezember 2022 durchgeführt, die am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendchirurgie der Medizinischen Universität Graz aufgrund eines VURs eine operative Versorgung mittels Cohenplastik erhielten. Die Datenerhebung erfolgte über MEDOCS und die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von *IBM SPSS Statistics 28* durchgeführt.

## Ergebnisse /Diskussion

Insgesamt wurden 78 Patient\*innen mit einem Medianalter von 4,6 Monaten bei Erstvorstellung eingeschlossen (41% männlich, 59% weiblich). Eine pränatale Hydronephrose lag bei 28,2% vor, signifikant häufiger bei männlichen Patienten (40,6% versus 19,6%). Der VUR war in 42,3% linksseitig, in 21,8% rechtsseitig und in 35,9% beidseitig. Von 76 Patient\*innen mit definiertem VUR-Grad lagen insgesamt 104 vesikoureterale Einheiten mit VUR vor. Haupt-VUR-Grade verteilten sich wie folgt: Grad I (1,3%), Grad II (1,3%), Grad III (14,5%), Grad IV (67,1%) und Grad V (15,8%) mit einem Median von Grad IV. Vor Cohenplastik erhielten 19,2% eine Ureterostienunterspritzung. Ein Doppelsystem der Ureteren lag bei 28,2% vor (23,1% einseitig, 5,1% beidseitig). 70 Patient\*innen hatten genau dokumentierte fieberhafte Harnwegsinfekte (HWI) mit einem Median von 2. Insgesamt zeigten 56,4% der Patient\*innen  $\leq 2$  HWIs, 43,6% zeigten  $\geq 3$  oder „rezidivierende“ HWIs mit einem signifikanten linearen Trend zwischen den Gruppen und den VURmain-Graden. Unter 106 nachgewiesenen Erregern dominierten *Enterococcus* spp. und *E. coli*, gefolgt von

*Pseudomonas aeruginosa* und *Klebsiella* spp. Die antibiotische Infektprophylaxe (CAP - continuous antibiotic prophylaxis) erfolgte bis 2015 vorwiegend mit Cefaclor und Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP/SMZ), ab 2016 überwiegend mit Cefalexin. Das mediane Alter bei Cohenplastik betrug 1,8 Jahren. 5,1% der Fälle wurden zusätzlich mit Hendrenplastik versorgt. Der Krankenhausaufenthalt betrug im Median 9 Tage, die Verweildauer des suprapubischen Katheters 7 Tage. 96,2% der Patient\*innen erhielten Doppel-J-Katheter (median für 6 Wochen). 8% entwickelten während der Liegedauer einen fieberhaften HWI, was zur frühzeitigen Katheterentfernung führte und die Liegedauer signifikant verkürzte. Postoperativ hatten 80,8% keine weiteren fieberhaften HWIs, 19,2% zeigten erneut Infekte (meist *E.coli*, *Enterococcus* spp. oder *Klebsiella pneumoniae*). Die mediane Follow-Up-Zeit betrug 3,6 Jahre. Eine hochsignifikante HWI-Reduktion wurde festgestellt. Komplikationen waren selten, je einmalig traten Blasenkrämpfe und eine Schwellung des gesunden Ureterostiums auf.

#### Zusammenfassung

Im Zuge dieser Arbeit konnten umfangreiche Erkenntnisse zum VUR und dessen Therapie mittels Cohenplastik gesammelt werden. Die Ergebnisse der Cohenplastik am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendchirurgie der Medizinischen Universität Graz wurden durch die Beantwortung von Forschungsfragen zum prä-, peri- und postoperativen Verlauf analysiert.

# Abstract

## Introduction

The Cohen reimplantation is a commonly performed surgical procedure for the treatment of vesicoureteral reflux (VUR). The aim of this thesis was to evaluate the outcome of this surgical procedure, with particular attention to the preoperative, perioperative and postoperative course.

The introduction provides a comprehensive overview of the disease entity of VUR, addressing embryogenesis, clinical presentation, diagnostic methods, potential complications, and therapeutic approaches – based on the current state of knowledge and relevant clinical guidelines.

## Material and Methods

A retrospective analysis was conducted of all patients from January 2009 to December 2022 who underwent Cohen ureteral reimplantation for VUR at the Department of Pediatric and Adolescent Surgery Graz. Data were obtained using MEDOCS, and statistical analyses were performed using *IBM SPSS Statistics 28*.

## Results/Discussion

A total of 78 patients with a median age of 4.6 months at initial presentation were included (41% male, 59% female). Prenatal hydronephrosis was present in 28.2%, significantly more frequently in male patients (40.6% vs. 19.6%). VUR was left-sided in 42.3%, right-sided in 21.8%, and bilateral in 35.9% of the children. Of 76 patients with a defined VUR grade, a total of 104 vesicoureteral units with VUR were present. The main VUR grades were distributed as follows: Grade I (1.3%), Grade II (1.3%), Grade III (14.5%), Grade IV (67.1%), and Grade V (15.8%), with a median grade of IV. Prior to Cohen reimplantation, 19.2% received ureterostial injections. A duplicated ureteral system was present in 28.2% of patients (23.1% unilateral, 5.1% bilateral). 70 patients had accurately documented febrile urinary tract infections (UTIs) with a median of 2. Overall, 56.4% of patients had  $\leq 2$  UTIs, and 43.6% had  $\geq 3$  or "recurrent" UTIs, with a significant linear trend between the groups and VURmain grades. Among 106 pathogens detected, *Enterococcus* spp. and *E. coli* predominated, followed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* spp. Continuous antibiotic prophylaxis (CAP) was administered primarily with cefaclor and trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP/SMZ) until 2015, and predominantly with cephalexin from 2016

onwards. The median age at Cohen reimplantation was 1.8 years. 5.1% of cases also underwent ureteral tapering according to Hendren. The median hospital stay was 9 days, and the suprapubic catheter was in place for 7 days. 96.2% of patients received double-J catheters (median for 6 weeks). 8% developed a febrile UTI during the double-J catheter indwelling period, leading to early catheter removal and significantly shorter catheter duration. Postoperatively, 80.8% had no further febrile UTIs, and 19.2% experienced recurrent infections (mostly *E. coli*, *Enterococcus* spp., or *Klebsiella pneumoniae*). The median follow-up time was 3.6 years. A highly significant reduction in UTIs was observed. Complications were rare, with bladder spasms and swelling of the healthy ureteral ostium occurring only once.

### Summary

In the course of this thesis, extensive insights were gained into VUR and its treatment by means of Cohen ureteral reimplantation.

The outcomes of this procedure at the Department of Pediatric and Adolescent Surgery of the Medical University of Graz were analyzed by addressing research questions related to the preoperative, perioperative and postoperative course.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis .....	3
Tabellenverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	5
1.1 Vesikoureteraler Reflux.....	5
1.1.1 Physiologischer vesikoureteraler Übergang und dessen Embryogenese.....	5
1.1.2 Definition und Epidemiologie VUR.....	8
1.1.3 Embryogenese des primären VUR .....	9
1.1.4 Klinische Symptomatik .....	12
1.1.5 Verlauf und Maturation des primären VUR .....	14
1.1.6 Diagnostik und Graduierung .....	15
1.1.7 Komplikationen .....	23
1.1.8 Therapiemanagement.....	26
1.2 Cohenplastik .....	34
1.3 Ziel dieser Arbeit .....	35
2 Material und Methoden .....	36
2.1 Studiendesign und Übersicht .....	36
2.2 Studienpopulation.....	36
2.3 Durchführung .....	37
2.4 Endpunkte.....	39
2.5 Statistik .....	41
3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	42
3.1 Präoperative Datenauswertung .....	42
3.1.1 Geschlecht .....	42
3.1.2 Alter bei Erstvorstellung.....	43
3.1.3 Pränatale Hydronephrose.....	45
3.1.4 VUR-Seitigkeit & VUR-Grade .....	47
3.1.5 Harnleiterunterspritzungen .....	50
3.1.6 Doppelsystem .....	51
3.1.7 Fieberhafte HWIs vor der Cohenplastik.....	53
3.1.8 Keime der fieberhaften HWI präoperativ .....	55
3.1.9 Antibiotische Prophylaxe .....	56
3.2 Perioperative Datenauswertung.....	57
3.2.1 Alter bei OP .....	57
3.2.2 Hendrenplastik.....	59
3.2.3 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus .....	60
3.2.4 Suprapubischer Katheter.....	61
3.3 Postoperative Datenauswertung .....	62
3.3.1 Doppel-J-Katheter .....	62
3.3.2 Komplikationen postoperativ .....	63
3.3.3 Follow-Up-Zeit.....	67
4 Diskussion .....	68
4.1 Antworten auf die Forschungsfragen und Vergleich mit Literatur .....	68
4.1.1 Forschungsfragen zu den präoperativen Daten .....	68
4.1.2 Forschungsfragen zu den perioperativen Daten .....	70
4.1.3 Forschungsfragen zu den postoperativen Daten.....	70
4.2 Kritische Reflexion.....	72
4.3 Conclusio .....	74

Literaturverzeichnis ..... 75

## Abkürzungen und deren Erklärung

%	Prozent
AAP	American Academy of Pediatrics
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon
AUA	American Urological Association
BBD	Bladder Bowel Dysfunction
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAP	Continous antibiotic prophylaxis
ceVUS	Contrast-Enhanced Voiding Urosonography
CKD	Chronic kidney disease
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CQ	Chi-Quadrat-Test
CUTIE	Cystourethrogram in Infants and Early Childhood Study
DMSA	Dimercaptosuccinsäure
Dx/HA	Dextranomer-hyaluronic acid
EAU	European Association of Urology
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESBL	Extended-Spectrum Beta-Lactamase
ESRD	End stage renal disease
G	Giga
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggü.	Gegenüber
H <sub>2</sub> O	Wasser
HWI	Harnwegsinfekt
i.v.	Intravenös
IQR	Interquartilsabstand
IRSC	International Reflux Study Committee
KBE	Koloniebildende Einheiten
L	Liter

LUTD	Lower Urinary Tract Dysfunction
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
MCU	Miktionszystourethrogramm
MRGN	Multiresistente gramnegative Bakterien
MUS	Miktionssonografie
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NA	Natrium
NB	Nierenbecken
NICE	National Institute for Health and Care Excellence des Vereinigten Königreichs
NNT	Number Needed to Treat
OP	Operation
PREDICT	Antibiotic Prophylaxis and Renal Damage in Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIVUR	Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux Study
spp.	Species
St. p.	Status post
TMP-SMZ	Trimethoprim-Sulfamethoxazol
u.a.	Unter anderem
UDR	Distaler Ureterdurchmesser
VCUG	Contrast Voiding Cystourethrogram
VUR	Vesikoureteraler Reflux
z.B.	Zum Beispiel

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> a-d Physiologische Entwicklung des Ureters.....	5
<b>Abbildung 2:</b> Bildung des Trigonum vesicae.....	6
<b>Abbildung 3:</b> Embryonale Entstehung der konnatalen Refluxnephropathie.....	9
<b>Abbildung 4:</b> Formen der Ureterdoppelung.....	10
<b>Abbildung 5:</b> IRSC-Graduierung des VUR.....	16
<b>Abbildung 6:</b> Diagnostische Strategie für den ersten fieberhaften HWI.....	19
<b>Abbildung 7:</b> Teufelskreis arterielle Hypertonie und Nierenfunktionsstörung.....	24
<b>Abbildung 8:</b> Cohenplastik.....	34
<b>Abbildung 9:</b> Geschlechterverteilung.....	42
<b>Abbildung 10:</b> Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erstvorstellung.....	43
<b>Abbildung 11:</b> Alter bei Erstvorstellung nach Geschlecht.....	43
<b>Abbildung 12:</b> Altersverteilung bei Erstvorstellung zwischen den Geschlechtern.....	44
<b>Abbildung 13:</b> Pränatale Hydronephrose.....	45
<b>Abbildung 14:</b> Verteilung der pränatalen Hydronephrose nach Geschlecht.....	46
<b>Abbildung 15:</b> VUR-Seitigkeit.....	47
<b>Abbildung 16:</b> VUR-Grade der vesikoureteralen Einheiten.....	48
<b>Abbildung 17:</b> VURmain-Grad Verteilung.....	49
<b>Abbildung 18:</b> VURmain-Grad Unterschied zwischen den Geschlechtern.....	50
<b>Abbildung 19:</b> Anzahl der Doppelsysteme nach Geschlecht.....	52
<b>Abbildung 20:</b> Häufigkeitsverteilung der HWI-Anzahl vor der Cohenplastik.....	53
<b>Abbildung 21:</b> VURmain-Grade nach HWI-Gruppe.....	54
<b>Abbildung 22:</b> CAP nach Operationsjahr.....	56
<b>Abbildung 23:</b> Häufigkeitsverteilung des Alters bei OP.....	57
<b>Abbildung 24:</b> Verteilung von Alter bei OP nach Geschlecht.....	58
<b>Abbildung 25:</b> Altersverteilung bei OP zwischen den Geschlechtern.....	58
<b>Abbildung 26:</b> Verteilung der VUR-Schweregrade (VURmain) bei Patient*innen mit und ohne Hendrenplastik.....	59
<b>Abbildung 27:</b> Häufigkeit der Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen.....	60
<b>Abbildung 28:</b> Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patient*innen mit und ohne Hendrenplastik.....	60
<b>Abbildung 29:</b> Häufigkeit der Verweildauer der suprapubischen Katheter in Tagen.....	61
<b>Abbildung 30:</b> Häufigkeit der Verweildauer der Doppel-J-Katheter.....	62
<b>Abbildung 31:</b> Fieberhafte HWI bei liegendem Doppel-J-Katheter.....	63
<b>Abbildung 32:</b> Verweildauer des Doppel-J-Katheters bei Patient*innen mit und ohne fieberhaften HWI in Liegezeit.....	64
<b>Abbildung 33:</b> Häufigkeit postoperativer fieberhafter HWI.....	65
<b>Abbildung 34:</b> Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit Vergleich der Anzahl präoperativer zu postoperativer HWIs.....	65
<b>Abbildung 35:</b> Häufigkeit der Follow-Up-Zeit in Jahren.....	67

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Geschlechterverteilung und pränatale Hydronephrose Kreuztabelle .....	45
<b>Tabelle 2:</b> Geschlechtsverteilung der VURmain-Grade .....	49
<b>Tabelle 3:</b> Geschlechterverteilung der Doppelsysteme .....	51
<b>Tabelle 4:</b> HWI-Gruppen und VURmain Kreuztabelle .....	54
<b>Tabelle 5:</b> Keime der präoperativen fieberhaften HWI .....	55
<b>Tabelle 6:</b> Häufigkeitsverteilung der postoperativen fieberhaften HWI .....	64
<b>Tabelle 7:</b> Keime der fieberhaften HWI postoperativ .....	66

# 1 Einleitung

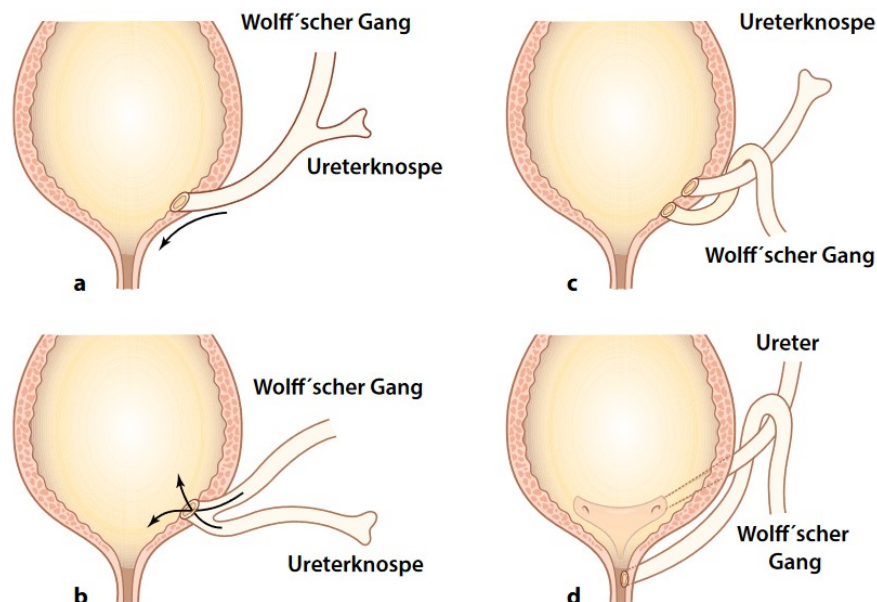
## 1.1 Vesikoureteraler Reflux

### 1.1.1 Physiologischer vesikoureteraler Übergang und dessen Embryogenese

Der embryologische Ursprung des Harnleiters ist die Ureterknospe, die in der 4.-5. Gestationswoche aus dem Wolff'schen Gang (Ductus mesonephricus) aussprosst (**Abbildung 1a**). Die Entwicklung der Niere beginnt mit dem Eindringen der Ureterknospe in das metanephroge Blastem, was zur Verlängerung des Ureters im Laufe des Nierenaszensus führt [1,2,3].

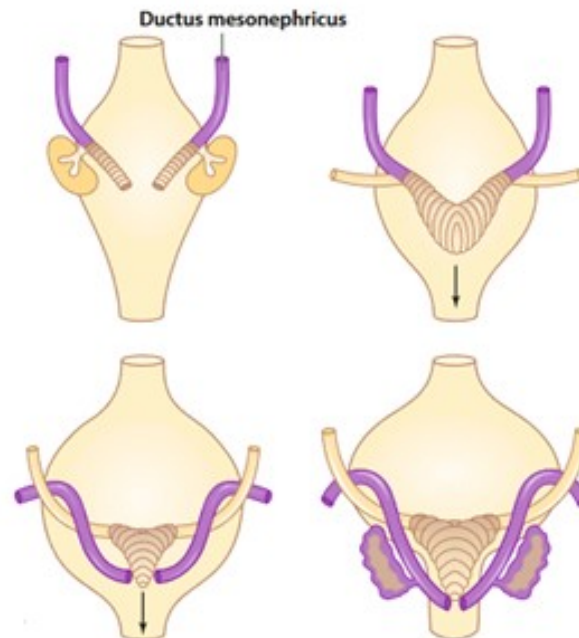
Die vormals herrschende Theorie, wonach der proximale Abschnitt des Wolff'schen Ganges vom Urogenitalsinus absorbiert wird und so das Gewebe des Trigonum vesicae bildet, wird heute kritisch hinterfragt. Neuere Erkenntnisse gehen davon aus, dass der proximale Uretergang durch Apoptose degeneriert, wodurch der Ureter in direkten Kontakt mit dem Sinus urogenitalis tritt (**Abbildung 1b**) [4].

Im Anschluss verlaufen der Wolff'scher Gang und die Ureterknospe getrennt, wobei sich die Uretermündung durch einen weiteren Umbau- und Differenzierungsprozesses nach kranial lateral entlang des Urogenitalsinus verschiebt (**Abbildung 1c**) und schließlich den lateralen Winkel des Trigonum vesicae definiert (**Abbildung 1d, Abbildung 2**) [1,2].



*Abbildung 1: a-d Physiologische Entwicklung des Ureters aus Beetz et al. [1], mit freundlicher Genehmigung des Verlags*

Der Wolff'sche Gang verlagert sich weiter nach mediokaudal, verschließt sich beim weiblichen Fetus und mündet beim männlichen Fetus als späterer Ductus deferens in die Urethra (**Abbildung 1d**). Ab der 12. Gestationswoche haben sowohl die Ureteren als auch die Urnierengänge ihre Endpositionen erreicht [1,2].



**Abbildung 2:** *Bildung des Trigonum vesicae*

*Modifiziert nach Pohl et al. [2], mit freundlicher Genehmigung des Verlags*

Das funktionell wichtige Trigonum vesicae entsteht durch die Wanderung des Wolff'schen Ganges nach kaudal und unterscheidet sich morphologisch von der übrigen Harnblasenmuskulatur (**Abbildung 2**). Dessen Ursprung liegt, wie auch bei der übrigen Harnblase, jedoch im Urogenitalmesenchym, nicht im Wolff'schen Gang. Das Urogenitalmesenchym ist hier durch komplexe Prozesse des epithelialen Umbaus sowie durch die Vitamin-A-induzierter Apoptose modifiziert [1,4].

Für die physiologische Funktionsfähigkeit des vesikoureteralen Überganges sind die ureterale Peristaltik sowie ein funktionierender vesikoureteraler Verschlussmechanismus entscheidend. Damit dieser Verschlussmechanismus seine „Ventilfunktion“ ausüben kann, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein: Das distale Uretersegment mündet mit einer ausreichenden intramuralen Strecke schräg und mit einem schlitzförmigen, konischen Ostium in die Harnblase. Darüber hinaus spielen der Aufbau und die Funktionsfähigkeit

der intramuralen Harnleitermuskulatur sowie die physiologische Blasenfunktion eine wesentliche Rolle [1].

Während der Reifung des Blasenmuskels bildet sich eine Muskelhülle um das Ureterostium im Trigonum der Harnblase. Diese Hülle kontrahiert sich bei der Blasenentleerung und fungiert als ureterovesikaler Schließmuskel, der als aktiver Antirefluxmechanismus des Ureterostiums wirkt. Im Verlauf der Wanderung des Ureterostiums in seine Endposition im Trigonum vesicae entwickelt der Ureter einen schräg verlaufenden, von lateral kommenden intravesikalen Tunnel durch die Detrusormuskulatur der Harnblase. Diese Tunnelbildung führt dazu, dass der Harnleiter bei der Blasenentleerung kollabiert, was als passiver Antirefluxmechanismus bezeichnet wird [5].

Gemeinsam wirken diese Antirefluxmechanismen als Rückschlagventil, welches den Urinfluss von den Nieren in die Blase bei geringer Blasenfüllung ermöglicht, jedoch den vesikoureteralen Reflux bei hohem Blasendruck (während der Harnentleerung) verhindert.

### 1.1.2 Definition und Epidemiologie VUR

Der vesikoureterale Reflux (VUR) ist die häufigste urologische Fehlbildung im Kindesalter. Darunter versteht man den retrograden Urinfluss aus der Harnblase in Richtung des oberen Harntrakts [5].

Ätiologisch kann der VUR in zwei Formen unterteilt werden:

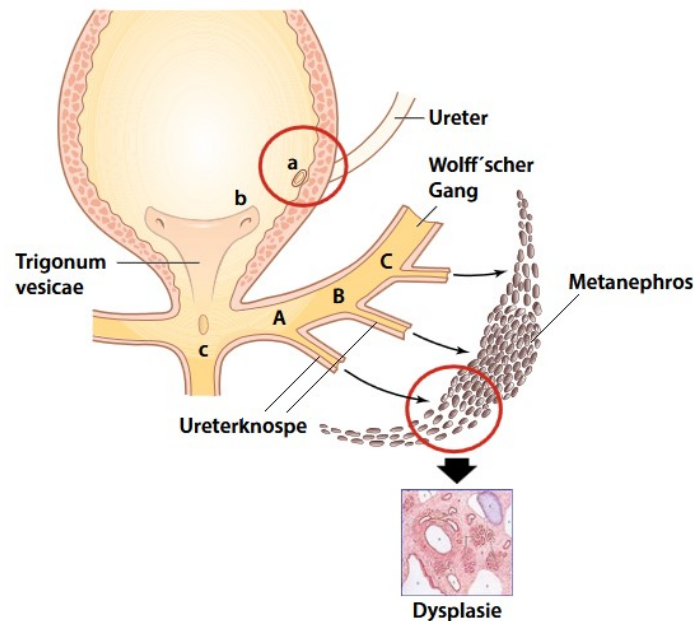
Der primäre VUR ist eine angeborene Fehlbildung, die durch eine gestörte Entwicklung des vesikoureteralen Übergangs verursacht wird. Diese Entwicklungsstörung führt zu strukturellen Veränderungen im Wandaufbau und Verlauf des Ureters. Kennzeichnend sind ein verkürzter intramuraler Verlauf des distalen Ureters sowie eine atypische Form und Lage des Ureterostiums [1,5].

Der sekundäre VUR ist eine erworbene Erkrankung, die infolge eines gestörten Harnabflusses mit erhöhtem Blaseninnendruck entsteht. Ursächlich können obstruktiv wirkende anatomische Harnwegsfehlbildungen wie Urethralklappen oder paraureterale Divertikel, funktionelle Störungen wie eine neurogene Blasenfunktionsstörung sowie entzündliche oder postoperativ-iatrogene Veränderungen sein [1,5,6].

Die tatsächliche Prävalenz des VUR ist wegen der zahlreichen asymptomatischen Fälle schwer zu definieren. Während frühere Annahmen von einer Prävalenz von 0,4-1,8% ausgingen, weisen neuere Untersuchungen auf ein höheres Vorkommen mit einer Prävalenz von bis zu 2-28% hin. Bei Kindern mit fieberhaftem HWI kann in 25-46% ein VUR nachgewiesen werden, Neugeborene mit pränataler Hydronephrose zeigen in 3-38% einen VUR. Bei Kindern mit afrikanischer Herkunft tritt VUR signifikant seltener auf als bei weißen oder hispanischen Kindern (entsprechend den Originalbezeichnungen „Black“, „White“ und „Hispanic“) [8]. Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz des VUR ab. Bei Geschwistern von betroffenen Kindern liegt sie bei 16-25% erhöht. Auch geschlechterspezifische Unterschiede sind bekannt: In den ersten beiden Lebensjahren wird VUR mit einem Verhältnis von 3:1 häufiger bei Jungen diagnostiziert. Mit zunehmendem Alter sind jedoch Mädchen insgesamt doppelt so häufig betroffen wie Jungen. Männliche Patienten dominieren in der Zahl der pränatal diagnostizierten Hydronephrosen, sowie der Höhe des VUR-Grades und der Häufigkeit renaler Parenchymschäden. Fieberhafte HWIs führen hingegen bei Mädchen deutlich öfter zur Diagnose des VUR [1,7,8].

### 1.1.3 Embryogenese des primären VUR

Fehlerhafte oder wiederholte Aussprossung von Ureterknospen kann zu verschiedenen Anomalien der Nieren und Harnwege führen. Entscheidend für die Funktionalität des vesikoureteralen Übergangs ist die präzise Position, an der die Ureterknospe aus dem Wolff'schen Gang hervorgeht (**Abbildung 3**). Eine fehlerhafte Platzierung der Aussprossung wird als mögliche Ursache des VUR angesehen [2,5].



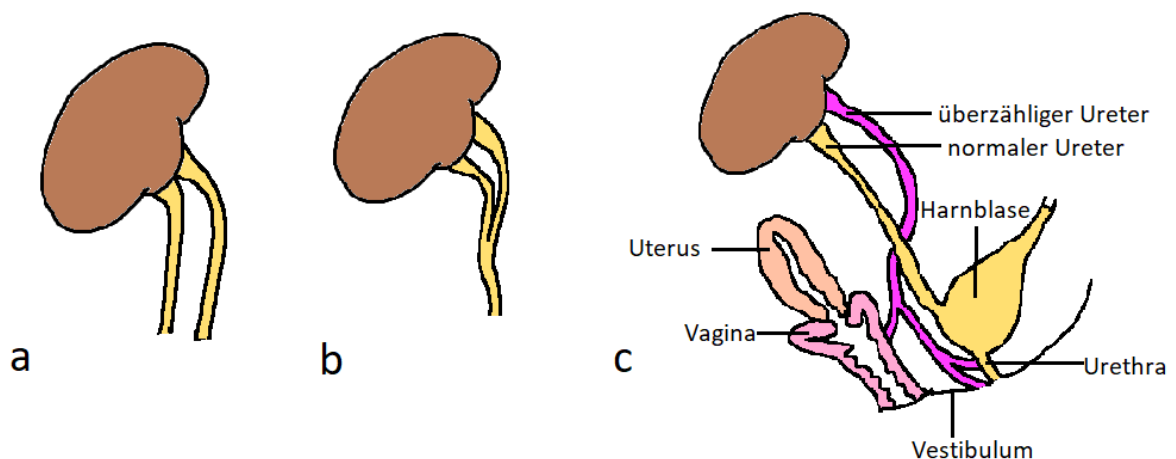
*Abbildung 3: Embryonale Entstehung der kongenitalen Refluxnephropathie  
modifiziert nach Beetz et al. [1], mit freundlicher Genehmigung des Verlags*

Nach der „Bud Theorie“ von Mackie and Stephens aus den 1970ern besteht ein Zusammenhang zwischen Position der Ureteraussprossung in der embryonalen Entwicklung und der Entstehung von Strukturanomalien des Ureters wie dem VUR und der Nierenanlage, etwa in Form von Hypo- oder Dysplasie. Wie in **Abbildung 3** schematisch dargestellt, hängt die ursprüngliche Stelle des „Budding“, also der Aussprossung der Ureterknospe vom Urnierengang, vom Kontaktpunkt des Wolff'schen Ganges mit dem metanephrogenen Blastem ab und beeinflusst direkt die Endposition des Ureterostiums. Kommt es zu einer Aussprossung der Ureterknospe zu weit kaudal am Wolff'schen Gang (Ursprung A in **Abbildung 3**), wird das Ureterostium schließlich kranial zur normalen Mündungsstelle verlagert (Ostienposition a in **Abbildung 3**). Dies wiederum kann einen unzureichenden intramuralen Ureteranteil, einem dadurch beeinträchtigten vesikoureteralen Verschlussmechanismus und schließlich einen primären

VUR zur Folge haben. Findet das „Budding“ hingegen zu weit kranial statt (Ursprung C in **Abbildung 3**), folgt das Ureterostium dem Wolff'schen Gang nach kaudal (Ostienposition c in **Abbildung 3**). Eine solche Uretermündung, beispielsweise in die Urethra, ist mit einem erhöhten Risiko für eine Obstruktion verbunden [1,9,10].

Durch eine ektope Aussprossung wird zudem das Risiko einer Hypo- oder Dysplasie der Nieren erhöht. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die Ureterknospe an ektooper Position mit weniger differenzierten Abschnitten des metanephrogenen Blastems in Kontakt tritt, was die spätere Nierenentwicklung negativ beeinflusst (**Abbildung 3**). Dieser Prozess trägt zur Entstehung einer kongenitalen Nephropathie bei und stellt eine relevante Komplikation des VUR dar [1,8,9].

Die Entstehung eines doppelten Ureters resultiert aus der Aufspaltung der Ureterknospe oder der Aussprossung zweier Knospen aus dem Wolff'schen Gang. Je nach Ort der Verzweigung kann es zu einer partiellen (Ureter fissus) oder vollständigen Verdopplung (Ureter duplex) kommen (**Abbildung 4a,b**). Je nach Aufteilung des metanephrogenem Blastems auf die Ureteren kommt es zu einer Doppelnierenanlage, die in mehr oder weniger stark verzweigte Parenchymklappen unterteilt ist. Wenn bereits zu Beginn zwei Ureterknospen aus einem Wolff'schen Gang entstehen, wandert die zweite Ureterknospe häufig weiter nach kaudal der optimalen Position. Dies kann, wie bereits beschrieben, zu einer ektopen Uretermündung in die Urethra, Vagina oder den Ductus deferens führen (**Abbildung 4c**) [3,11].



**Abbildung 4:** Formen der Ureterdoppelung

**a** Ureter duplex. **b** Ureter fissus. **c** ektope Uretermündung

in Anlehnung an Sandler [3]

Bei einer vollständigen Ureterdoppelung folgt die Mündung der Ureteren der Meyer-Weigert'schen Regel: Der Ureter des unteren Nierenpols mündet weiter kranial in die Harnblase, während der Ureter des oberen Nierenpols weiter kaudal und medial mit dem Urnierengang zieht und somit entweder in die Harnblase oder ektop mündet. Dabei kommt es stets zu einer Überkreuzung der beiden Harnleiter. Auch in diesem Fall kommt es aufgrund der zu weit kranial und lateral liegenden Uretermündungen des unteren Nierenpols häufig zu einem zu kurzen intramuralen Ureterabschnitt und zur Ausbildung eines VUR. Der zu weit kaudal mündende Ureter hingegen ist anfälliger für eine Obstruktion [2,10,11,12].

#### 1.1.4 Klinische Symptomatik

Der vesikoureterale Reflux selbst ist symptomarm bis asymptomatisch. Die Diagnose erfolgt meist im Rahmen der Abklärung nach fieberhaften HWI, bei sonografischen Screening-Untersuchungen oder in Abklärung einer pränatalen Hydronephrose. Laut van Erde et al. werden 15% der Feten mit pränataler Hydronephrose später mit primärem VUR diagnostiziert. Besonders bei rezidivierenden fieberhaften HWIs sollte an den VUR als Risikofaktor gedacht werden [1,13].

Bei Säuglingen zeigt sich ein fieberhafter HWI häufig als Urosepsis oder Pyelonephritis. Neugeborene zeigen unspezifische Symptome wie Trinkschwäche und Gewichtsverlust, neurologische Symptome sowie Gelbsucht oder blasses Hautkolorit, hohes Fieber ist selten. Bei älteren Säuglingen dominiert das hohe Fieber. Gastrointestinale oder meningeale Symptome können die Diagnosefindung erschweren. Im Kleinkindalter wird eine Zystitis durch Brennen beim Harnlassen oder eine Pyelonephritis vor allem durch Bauchschmerzen bemerkbar. Bei Kindern und Jugendlichen wird die Zystitis durch schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen (Dysurie, Pollakisurie), wiedereinsetzende Harninkontinenz, Unterbauchschmerzen und Blut im Harn gezeichnet. Bei der Pyelonephritis kommen Fieber-Symptomatik und Flankenschmerzen hinzu [1,14].

Fortgeschrittene Erkrankungsstadien zeigen Symptomen der Folgeschäden einer Refluxnephropathie und Niereninsuffizienz, wie einem arteriellen Hypertonus im Kindesalter, renale Anämie, Kleinwuchs, Urämiezeichen und Polyurie [1,14].

Definiert wird ein HWI durch eine „Besiedlung des Harntraktes durch Infektionserreger, die mit einer lokalen und/oder systemischen Entzündungsreaktion einhergeht“ [14].

Abzugrenzen ist die asymptomatische Bakteriurie, bei der eine bakterielle Besiedelung des Harntraktes mikrobiologisch nachgewiesen wird, jedoch ohne Auftreten lokaler oder systemischer Entzündungszeichen.

HWIs werden in zwei Kategorien unterteilt:

- Unkomplizierte HWI: Diese treten bei unauffälligem Harntrakt sowie normaler Blasen- und Nierenfunktion und intakter Immunabwehr auf.
- Komplizierter HWI: Diese treten unter besonderen Bedingungen wie Fehlbildungen oder Funktionsstörungen des Urogenitalsystems sowie bei Immunschwäche auf [14].

Eine pathologische Urinkultur wird in der Regel ab einer Keimzahl von  $\geq 10^5$  koloniebildender Einheiten (KBE) pro Milliliter in einer Monokultur definiert.

Uropathogene Bakterien zeichnen sich unter anderem dadurch aus, dass sie den Genitalbereich, insbesondere Perineum und Präputium, kolonisieren können. Sie vermehren sich im Urin, heften sich an das Urothel und können entlang des Urogenitaltraktes aufsteigen [14].

Der häufigste uropathogene Erreger ist *Escherichia coli* (*E. coli*), welcher in 80-90% nachgewiesen wird. Neben *E. coli* kommen innerhalb der Enterobacterales auch andere gramnegative Erreger wie *Klebsiella*-, *Enterobacter*-, *Citrobacter*- und *Proteus*-Spezies vor. Pseudomonaden sind gramnegative stäbchenförmige Bakterien einer eigenständigen Familie. Unter den grampositiven Bakterien sind Enterokokken die am häufigsten bei HWI vorkommenden Erreger und treten – ebenso wie andere Non-*E. coli*-Stämme – vermehrt bei Säuglingen auf. Bei komplizierten oder nosokomial erworbenen HWI werden vermehrt *Pseudomonas*-, *Proteus*- und *Klebsiella* -Arten isoliert [14,15].

Bei rezidivierenden HWIs lässt sich eine Schwächung des lokalen uroepithelialen Abwehrsystems beobachten, die das bakterielle Wachstum begünstigt. Die frühere These, dass jede Infektion durch eine Reinfektion mit einem neuen Erreger verursacht wird, gilt inzwischen als überholt. Uropathogene Keime können persistierend intraepithelial als bakterielle Biofilme überdauern. Durch das Abschilfern infizierter Zellen können diese dann erneut im Harn eine endogene Reinfektion auslösen [14].

### **1.1.5 Verlauf und Maturation des primären VUR**

Der primäre VUR weist eine hohe Spontanheilungstendenz auf. Durch die postpartale Reifung des vesikoureteralen Übergangs, das Wachstum der Blase und die Weiterentwicklung des Trigonum vesicae verbessert sich der Ventilmechanismus, was zu einer Minderung oder vollständigen Behebung des Refluxes führt. Die Resolutionsrate hängt dabei maßgeblich vom Refluxgrad, dem Alter des Kindes, der klinischer Präsentation sowie der Anatomie ab. Besonders bei Säuglingen unter einem Jahr, geringgradigem Reflux (Grad I-III) und einer asymptomatischen klinischen Präsentation ist eine hohe Rückbildungstendenz zu beobachten [1,4,16].

Laut der „South West Pediatric Nephrology Study“ von 1992 beträgt die Spontanresolutionsrate nach fünf Jahren 67% der insgesamt 84 untersuchten Ureteren mit VUR unterschiedlicher Grade. Eine vollständige Rückbildung wurde bei 80% der betrachteten Ureteren mit VUR-Grad II und bei 46% mit VUR-Grad III festgestellt. Die Daten zeigen zudem, dass die Rückbildungsraten sowohl bei beidseitigem als auch bei hochgradigem VUR signifikant geringer ausfallen. Insgesamt liegt die Spontanresolutionsrate für VUR der Grade II bis IV nach vier bis fünf Jahren bei 30-50% [7,16-19].

In der „Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux Study“ (RIVUR) aus dem Jahr 2014 wurde nach einem zweijährigen Follow-Up bei 428 Kindern mit unterschiedlichen VUR-Graden eine Gesamtresolutionsrate von 51% beobachtet. Darüber hinaus zeigte sich bei 23% der Kinder eine Verbesserung des Refluxgrades, während sich der VUR-Grad bei 7,2% verschlechterte und bei 19% konstant blieb [7,20].

## **1.1.6 Diagnostik und Graduierung**

### **1.1.6.1 Untersuchungsmethoden**

Für eine umfassende Abklärung nach Ätiologie, möglicher Differentialdiagnosen, des aktuellen Fortschrittsgrades einer Nierenerkrankung, sowie potenzieller Folgeschäden ist eine ganzheitliches Gesundheitsprofil des Kindes erforderlich. Im Fokus steht dabei die Beurteilung des körperlichen Allgemeinzustandes, der Vorgeschichte hinsichtlich HWIs, der Funktionszustand von Nieren und unterer Harnwege sowie schließlich der Grad des Refluxes. Neben der allgemeinen Anamnese und körperlichen Untersuchung, einschließlich Blutdruckmessung, spielen laborchemische sowie mikrobiologische Untersuchungen eine zentrale Rolle. Hierzu zählen Urinalysen zur Bestimmung von Proteinurie und Bakteriurie, die Anfertigung von Urinkulturen sowie die Bestimmung des Serumkreatinins (daraus Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR)). Im Rahmen der Anamneseerhebung sollten gezielt nach Symptomen einer möglichen Bladder Bowel Dysfunction (BBD) oder Lower Urinary Tract Dysfunction (LUTD) gefragt werden, wie beispielsweise vermehrter Harndrang und -frequenz, Harninkontinenz, Obstipation oder Enkopresis. Darüber hinaus sind verschiedene bildgebende Verfahren von besonderer Bedeutung [1,16].

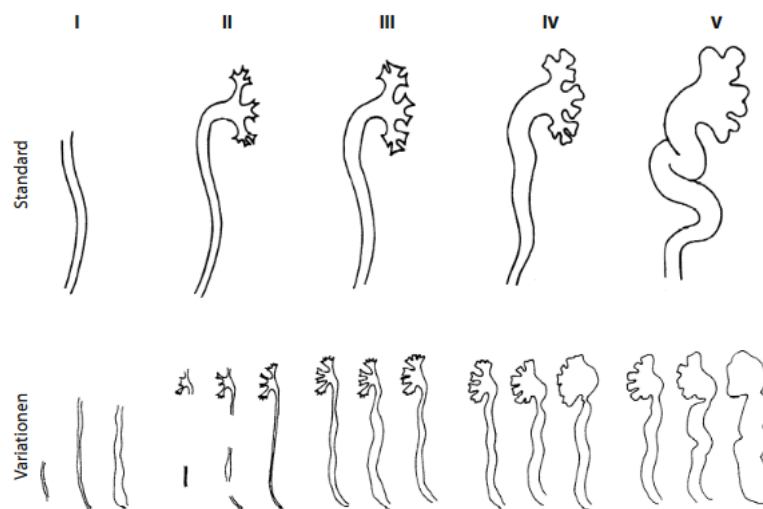
Als Basisdiagnostik-Tool dient hierbei die klassische Sonografie des Harntrakts, einschließlich beider Nieren und der Harnblase. Dieses bildgebende Verfahren dient nicht zur Diagnosestellung des VUR und ein unauffälliger Sonografiebefund schließt das Vorliegen eines VUR nicht aus. In der Sonografie sichtbare Auffälligkeiten können jedoch wegweisend für die Diagnostik sein. Der Fokus liegt dabei vor allem auf dem oberen Harntrakt. Typische Befunde umfassen eine akute oder chronische Pyelonwandverdickung, einen verdickten oder erweiterten Ureter, eine Dilatation des Nierenbeckens (Hydronephrose), lokale Einziehungen des Nierenparenchyms als Hinweis auf Parenchymschädigung durch vorgegangene HWIs, eine Vergrößerung der Niere im Rahmen eines Infektes oder eine Atrophie dieser [1,8].

Der Goldstandard für die Diagnostik des VUR ist das Miktionszystourethrogramm (MCU), auch bekannt als Contrast Voiding Cystourethrogram (VCUG), das durch seine hervorragende Sensitivität und Spezifität zur Diagnose eines VUR überzeugt. Mit der

MCU lässt sich der Refluxgrad präzise bestimmen, und darüber hinaus ermöglicht sie eine detaillierte Beurteilung der Blasen- und Harnröhrenkonfiguration. Die MCU ist eine Fluoroskopie, also eine Durchleuchtungsuntersuchung, bei der iodhaltiges Kontrastmittel über einen Katheter in die Blase eingebracht wird. Nach ausreichender Füllung wird eine Miktion provoziert. Dabei wird bei Vorhandensein eines VUR die retrograde Füllung und die Dilatation der Ureteren, der Nierenbecken und -kelche sichtbar gemacht. Zusätzlich liefert die MCU weitere Informationen über das Vorliegen eines Duplexsystems oder paraureterale Divertikel und ermöglicht die Unterscheidung zwischen obstruktiven und refluxiven Megaureteren [8,16,21].

Mithilfe der MCU-Bilder lässt sich der VUR anhand seines Schweregrads klassifizieren. Dabei wird die Graduierungsklassifikation des International Reflux Study Committee (IRSC) verwendet, welche den Reflux in fünf Grade unterteilt (**Abbildung 5**):

- **Grad I**      Reflux ohne Beteiligung des Nierenbeckens
- **Grad II**      Reflux mit Beteiligung des Nierenbeckens, ohne Erweiterung des Sammelsystems, Fornices normal
- **Grad III**      Reflux mit leichter bis mäßiger Dilatation des Ureters; das Sammelsystem mäßig dilatiert, Fornices normal bis leicht deformiert
- **Grad IV**      Reflux mit mäßiger Ureterdilatation, mäßige Dilatation des Sammelsystems, stumpfe Fornices, Impressionen der Papillen sichtbar
- **Grad V**      Reflux mit starker Dilatation und Abknickung des Ureters, stark ausgeprägte Erweiterung des Sammelsystems, papilläre Impressionen aufgehoben, intraparenchymaler Reflux [16].



**Abbildung 5: IRSC-Graduierung des VUR**

aus Beetz et al. [1], mit freundlicher Genehmigung des Verlags

Für eine differenzierte Therapieentscheidung je nach Risiko für Nierenkomplikationen unterscheidet die European Association of Urology (EAU) grob zwischen zwei VUR-Gruppen: hochgradige Refluxformen („high-grade VUR“), die den IRSC-Graden IV und V entsprechen, sowie niedriggradige Refluxformen („low-grade VUR“), die den IRSC-Graden I bis III zugeordnet werden [16]. Der ebenso in der MCU messbare distale Ureterdurchmesser (UDR) hat sich als zuverlässiger Parameter zur Beurteilung der Schwere des VUR und dessen Prognose bewährt. Die Einbeziehung des UDR in die Entscheidung für die geeignete Therapiemethode, sollte in Betracht gezogen werden [22]. Der Einsatz der MCU als Basisdiagnostikum wird kontrovers diskutiert. Die Applikation des Kontrastmittels erfordert einen transurethralen oder suprapubischen Zugang, der aufgrund seiner Invasivität eine erhebliche Belastung für das Kind darstellt. Außerdem ist die fluoroskopiebasierte Untersuchung mit einer Strahlenexposition verbunden, die insbesondere im Kindesalter möglichst vermieden werden sollte. Für die optimale Genauigkeit des Ergebnisses unter Belastung wird die Anwendung eines standardisierten Protokolls empfohlen [1,8].

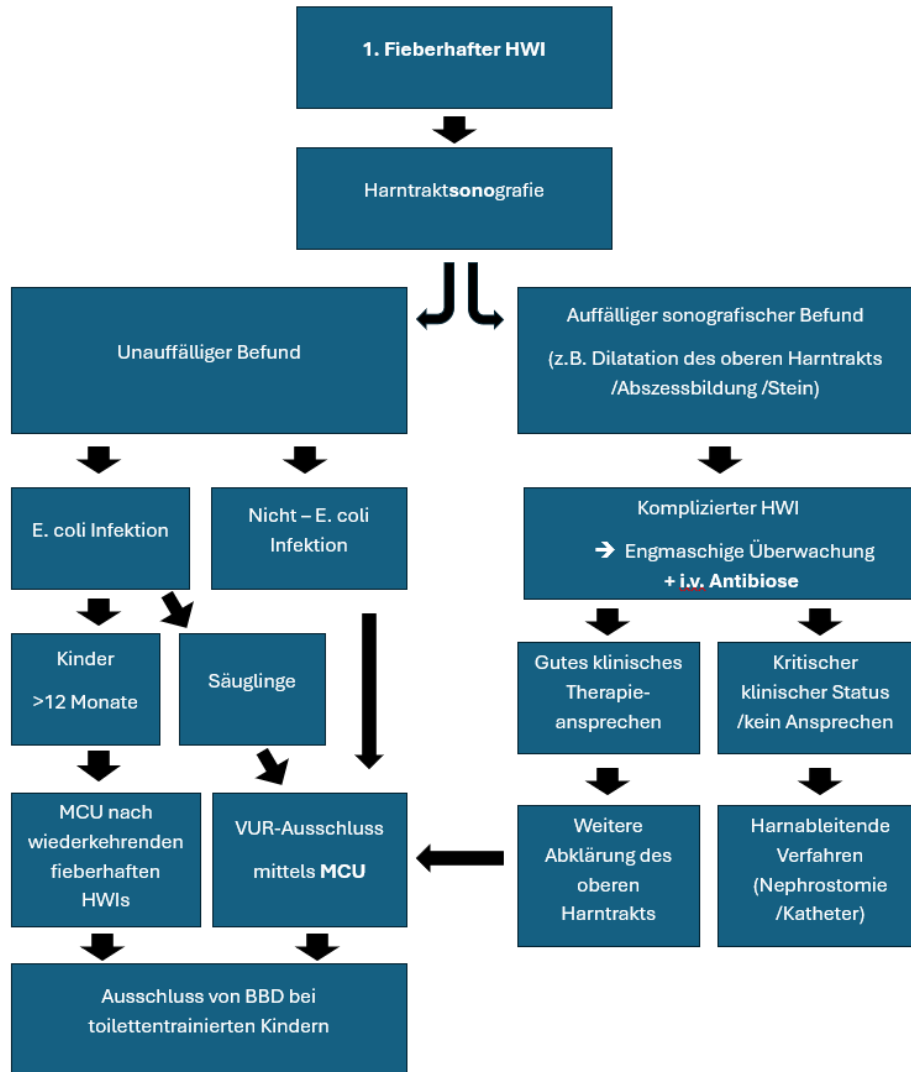
Die kontrastmittelgestützte Miktionssonografie (MUS, umgangssprachlich auch Sono-MCU genannt), im Englischen als Contrast-Enhanced Voiding Urosonography (ceVUS) bekannt, hat sich als strahlungsfreie Alternative zur konventionellen MCU etabliert und weist eine vergleichbar hohe Sensitivität und Spezifität auf. Die ceVUS zeigt in einigen Studien im Vergleich zur MCU eine Sensitivität von 57–100% sowie eine Spezifität von 85–100%. Die Bestimmung des Refluxgrades mittels VUS stimmt in 73,6% der Fälle mit dem durch MCU detektierten Refluxgrad überein [23]. Bei der ceVUS wird mithilfe von transurethraler Applikation von Mikrobläschen-bildendem Ultraschallkontrastmittel und sonografischer Bildgebung während der Miktion gearbeitet. Durch wiederholte Füllung und Entleerung der Blase mit dem nebenwirkungsfreien Kontrastmittel kann eine detailgenaue Darstellung der einzelnen Harntraktabschnitte erfolgen. Es zeigt sich als gute Methode zum Ausschluss oder zur Bestätigung eines VUR, bedarf aber ebenso wie die konventionelle MCU der Katheterisierung. Trotz fortschreitender Genauigkeit durch technischen Fortschritt und Standardisierung der Untersuchung hat die MUS die konventionelle MCU derzeit noch nicht als Goldstandard abgelöst. Insbesondere bei Patient\*innen, die wiederholt untersucht werden müssen, wird die ceVUS aufgrund ihrer Strahlungsfreiheit bevorzugt [8,16,24].

Eine weitere relevante Untersuchungsmethode ist die DMSA-Szintigrafie (DMSA-Scan), ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Funktionsdiagnostik der Nieren. Im Vergleich zur MCU ist diese Radionuklid-Untersuchung mit einer geringeren Strahlenbelastung verbunden, liefert jedoch keine detaillierten Informationen über anatomischen Strukturen. Das Radiopharmakon der Wahl ist die Dimercaptosuccinsäure (DMSA), markiert mit Technetium (Tc-99m), das von den proximalen Tubuluszellen in der pars recta aufgenommen wird. Das markierte kortikale Nierengewebe ermöglicht die Erkennung von Parenchymnarben sowie die Beurteilung der Nierenfunktion und erlaubt den funktionellen Vergleich beider Nieren. Die DMSA-Szintigrafie wird insbesondere zur Narbendiagnostik nach Pyelonephritiden als ergänzende Untersuchung bei bereits diagnostiziertem VUR angewandt. Um eine vollständige Reifung der glomerulären Filtration sicherzustellen, sollte ein DMSA-Scan erst ab dem Alter von drei Lebensmonaten erfolgen. Um permanente kortikale Defekte detektieren zu können sollte ein Scan erst 4-6 Monate nach Pyelonephritis erfolgen [8,16,25].

Die Funktionsdiagnostik des unteren Harntraktes wird bei Verdacht auf eine sekundäre Ursache des VUR eingesetzt. Bei Verdacht auf ein mechanisches Abflusshindernis, wie beispielsweise eine posteriore Urethralklappe, bietet die Uroflowmetrie wertvolle Informationen, indem sie die Harnflussgeschwindigkeit während der Miktions misst. Besteht hingegen der Verdacht auf eine neurogene Ursache des VUR, ist eine Videourodynamik-Untersuchung indiziert. Dabei handelt es sich um ein invasives Verfahren zur gleichzeitigen Beurteilung der Funktion und Anatomie der Harnblase mittels Druckmessung und Bildgebung. Diese Methode ermöglicht die Messung der Blasensensorik und -motorik, des Detrusordrucks und der Blasendehnbarkeit sowie die Koordination zwischen Blasenmuskulatur und Schließmuskel [16,26].

### 1.1.6.2 Untersuchungsstrategien

Bei Kindern mit fieberhaftem HWI wird der in **Abbildung 6** skizzierte Workflow durch die EAU-Guideline on Pediatric Urology 2023 empfohlen:



*Abbildung 6: Diagnostische Strategie für den ersten fieberhaften HWI angelehnt an Radmayr et al. [16]*

Zur initialen Evaluierung sollte stets eine Harntraktsonografie durchgeführt werden. Das Vorliegen pathologischer Sonografiebefunde stellt einen der von in der EAU-Guideline genannten Risikofaktoren für das Vorliegen eines VUR dar. Weitere Risikofaktoren, die in einen prädiktiven Score für das Vorliegen eines VUR bei Kindern mit fieberhaftem HWI einbezogen werden sollten, sind ein Alter von über 6 Monaten, eine Leukozytose mit mehr als 15G/L Leukozyten im Serum oder Sepsis [16,27,28].

Das optimale diagnostische Vorgehen zum Ausschluss eines VUR wird weiterhin diskutiert.

Als konventioneller Ansatz gilt einerseits die „Bottom-up-Strategie“, bei der bei jedem fieberhaften HWI eine MCU durchgeführt wird. Die EAU-Guideline on Pediatric Urology 2023 empfiehlt primär jenen „Bottom-up“-Ansatz für Kindern zwischen 0 und 2 Jahren als besten Ansatz. Dabei wird nach erfolgter MCU und bestätigtem VUR eine DMSA-Szintigrafie empfohlen [16,27].

Die American Urological Association (AUA) empfiehlt ebenfalls die Durchführung einer MCU bei jedem fieberhaften HWI unter 2 Jahren. Im Gegensatz dazu sprechen sich die National Institute for Health and Care Excellence (NICE) im Vereinigten Königreich und die American Academy of Pediatrics (AAP) gegen eine routinemäßige MCU aus und empfehlen diese nur nach auffälligem Sonografiebefund [7].

Im Gegensatz dazu steht die „Top-down-Strategie“, bei der bei fieberhaftem HWI zunächst ein weniger invasiver DMSA-Scan durchgeführt wird, und erst bei positivem Ergebnis eine MCU erfolgt. Der DMSA-Scan sollte zeitnah zum fieberhaften HWI durchgeführt werden, um eine mögliche Pyelonephritis durch einen Perfusionsdefekt festzustellen. Diese Strategie könnte insbesondere bei Kindern über einem Jahr in Betracht gezogen werden, um die weitaus invasivere MCU-Diagnostik zu vermeiden. Die in den EAU-Guidelines zitierten Studien zeigen, dass bei unauffälligem Szintigrafiebefund zwar bis zu 27% der VUR-Fälle übersehen werden - in der Regel handelt es sich dabei um weniger klinisch relevante Verläufe. Zudem lässt sich durch den „Top-down“-Ansatz in 50% der Fälle eine MCU vermeiden, die sich im Nachhinein als nicht notwendig erwiesen hätte [16,29-32].

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021, basierend auf Daten der RIVUR- und der CUTIE-Studien (Cystourethrogram in Infants and Early Childhood), verglich die beiden Diagnostik-Strategien nach Auftreten wiederkehrender HWIs, der Durchführung von MCUs und der Anwendung einer antibiotischen Prophylaxe [27,33]. Die Ergebnisse zeigten, dass der „Top-down“-Ansatz zwar mit einem leicht erhöhten Anteil an Rezidivinfekten verbunden war (24,4% gegenüber 18%), jedoch deutlich seltener eine MCU erforderlich machte. Lediglich 2,4% der Kinder erhielten eine MCU im Vergleich mit 100% der „Bottom-up“-Gruppe. Außerdem war der Bedarf an antibiotischer Dauerprophylaxe deutlich geringer (0,4% gegenüber 25%) [33].

Die Metaanalyse der Cochrane Collaboration hat insgesamt 29 Studien zur Effektivität von DMSA-Scans bei der Diagnostik eines VUR, teilweise mit Fokus auf hochgradigen VUR,

berücksichtigt. Die Spezifität liegt bei etwa 48% für hochgradigen VUR, was zu einer hohen Rate an falsch-positiven Ergebnissen führt. Die Sensitivität des DMSA-Scans ist jedoch hoch mit insgesamt etwa 75% für VUR über alle Grade hinweg und etwa 93% bei hochgradigem VUR. Daher eignet sich der DMSA-Scan nicht als alleinige Screening-Untersuchung, kann aber im Rahmen einer „Top-down“-Strategie als Erstdiagnostik-Tool verwendet werden, wenn die VUR-Diagnose anschließend durch eine MCU validiert wird [16,34].

Bei einer pränatal diagnostizierten Hydronephrose sollte nach der Geburt eine sonografische Kontrolle der Nieren und der Harnblase erfolgen. Aufgrund der in den ersten Lebensstagen häufig reduzierten Urinausscheidung (Oligurie) sollte die erste Ultraschallkontrolle frühestens ab dem siebten Tag postnatal geschehen. Ein unauffälliger postnataler Ultraschallbefund schließt einen VUR nicht aus. Daher sollen zwei aufeinanderfolgende Sonografien in den ersten beiden Lebensmonaten durchgeführt werden. Finden sich in beiden postnatalen Untersuchungen unauffällige Ergebnisse kann ein hochgradiger VUR sehr wahrscheinlich ausgeschlossen werden. Bei sonografischen Auffälligkeiten der Nieren wie eine Hyperechogenität, Verdünnung oder Unregelmäßigkeit der Rinde, wird eine weiterführende Abklärung mittels MCU und/oder DMSA-Scan empfohlen [16,35].

Erhöhte VUR-Wahrscheinlichkeit besteht beim Nachweis einer beidseitigen hochgradigen Hydronephrose, einer Duplex- oder Einzelniere mit Hydronephrose, Ureterdilatation oder Ureterozele sowie Blasenwandveränderungen die indirekt auf einen VUR oder Symptome des unteren Harntraktes (LUTS - Lower Urinary Tract Symptoms) hinweisen. In diesen Fällen sollte eine MCU durchgeführt werden.

Eine weiterführende Abklärung mittels MCU (und/oder DMSA-Scan) wird von der EAU empfohlen, wenn sonografische Auffälligkeiten der Nierenrinde wie Hyperechogenität, Verschmälerung oder Unregelmäßigkeiten vorliegen. Ebenso sollte eine MCU bei beidseitiger hochgradiger Hydronephrose, bei Hydronephrose einer Duplex- oder Einzelniere, bei Harnleiterdilatation oder bei Vorliegen einer Ureterozele. Eine MCU ist obligat bei hochgradiger und anhaltender Hydronephrose sowie bei fieberhaften HWI [8,16,27,35].

Da Geschwisterkinder von Reflux-Patient\*innen ein erhöhtes Risiko für das Vorhandensein eines VUR haben, sollten die Eltern über dieses Risiko sowie die Anzeichen und Symptome von HWIs informiert werden. Eine frühzeitige Diagnose des VUR ist entscheidend für das langfristige Outcome. Um eine Übertherapie von nicht relevantem VUR zu vermeiden wird ein systematisches Screening asymptomatischer Geschwisterkinder nach aktueller Datenlage jedoch nicht allgemein empfohlen [8,16,27,35].

Bei Kindern mit VUR und Symptomen wie Drangsymptomatik, Inkontinenz, Schwierigkeiten bei der Miktion und Obstipation sollte an das gleichzeitige Vorliegen einer LUTD oder BBD gedacht werden. Eine diagnostische Abklärung mittels Videourodynamik kann hier erforderlich sein. Etwa die Hälfte der Säuglinge mit primärem VUR weist eine BBD auf, die durch eine vergrößerte Blasenkapazität, eine überreaktive Blase und unvollständige Blasenentleerung gekennzeichnet ist. Besonders bei toilettentrainierten Kindern mit VUR stellt eine LUTD bzw. BBD einen wesentlichen Risikofaktor für fieberhafte HWI und die Bildung von Parenchymnarben dar. Erhöhte intravesikale Drücke aufgrund eines gesteigerten Detrusordrucks bei BBD begünstigen sowohl die Entstehung als auch den Schweregrad des VUR. Daher ist die gezielte Behandlung von LUTD und BBD entscheidend, um die Rückbildung des VUR zu fördern und das Risiko für Komplikationen zu verringern [8,16,27,36,37].

### 1.1.7 Komplikationen

Die Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines VUR, fieberhaften HWIs und Schäden des Nierenparenchyms ist dokumentiert. Zu den schwerwiegendsten Komplikationen einer refluxbedingten Nephropathie gehören Hypertonie und Proteinurie im Rahmen einer fortschreitender Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) [8].

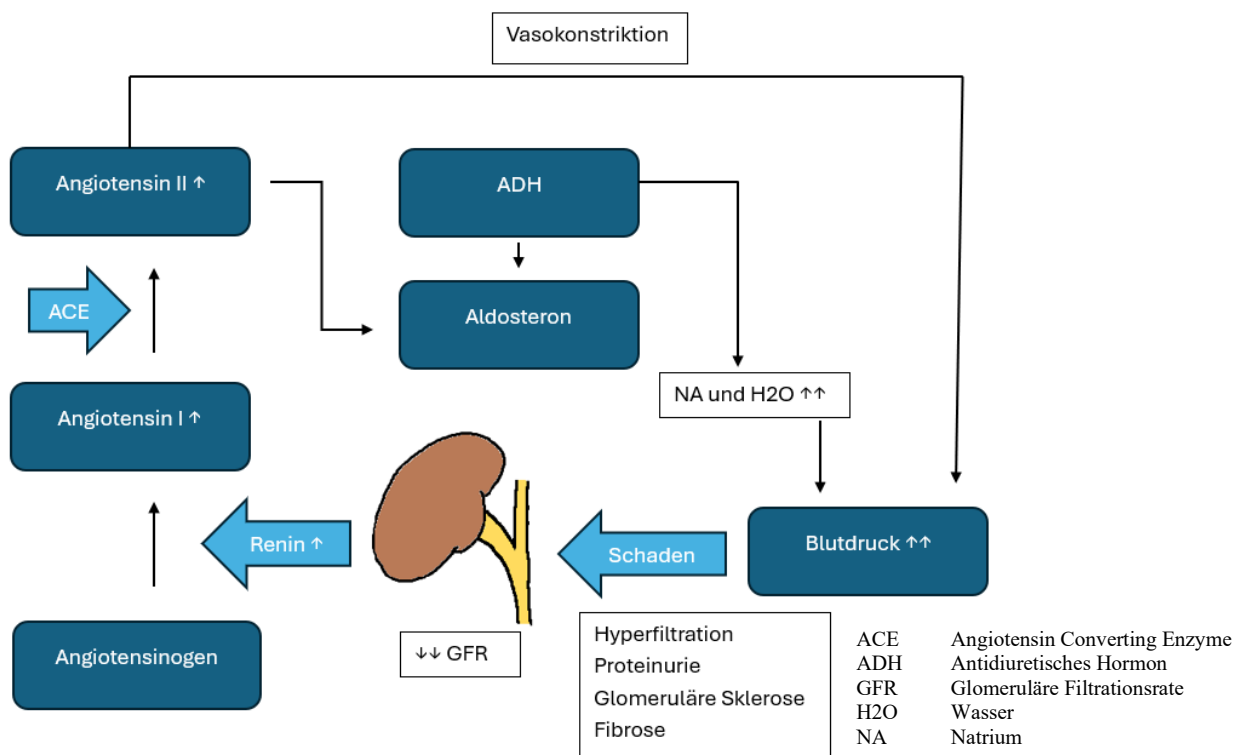
Die bei Kindern mit VUR auftretenden Parenchymschäden der Nieren werden unter dem Begriff „Refluxnephropathie“ zusammengefasst. Während früher angenommen wurde, dass allein das Zusammenspiel von VUR und HWI ursächlich für diese Nephropathie ist, zeigen neue Erkenntnisse ein differenzierteres Bild. Die permanenten Nierenschäden, die mit dem Vorhandensein eines VUR assoziiert sind, resultieren teils aus postinfektiösen Läsionen nach Pyelonephritis infolge von HWIs, teils jedoch auch aus kongenitalen Nierendysplasien infolge embryonaler Fehlentwicklung des Harntraktes [1,8].

Eine wesentliche pathophysiologische Rolle bei der Entstehung permanenter Nierenschäden im Rahmen einer Pyelonephritis spielen die von ins Gewebe eingewanderten Leukozyten freigesetzten toxischen Stoffwechselprodukte. Folgen reichen von vorübergehender Verzögerung des Nierenwachstums über irreversible segmentale Nierennarben bis hin zur globalen Dezimierung des Parenchyms. Ein einseitiger VUR mit moderater Nierenvernarbung führt in der Regel zu einer kompensatorischen Hypertrophie der gesunden Restniere, sodass die gesamte Nierenfunktion weitgehend konstant bleibt [1,14].

Hochgradiger VUR bei männlichen Patienten ist häufiger mit angeborener Nephropathie assoziiert, während bei weiblichen Patientinnen die postinfektiöse Parenchymschädigung häufiger beobachtet wird. Die pathophysiologischen Mechanismen der Refluxnephropathie werden primär auf eine fortschreitende entzündliche Veränderung im Nierengewebe zurückgeführt. Zu den zentralen Risikofaktoren zählen die Häufigkeit fieberhafter HWIs, die Latenzzeit bis zu deren Therapie, der Schweregrad des VUR sowie das Vorliegen von BBD [8].

Arterielle Hypertonie, Proteinurie und CKD sind bekannte Folgekomplikationen der Refluxnephropathie, die die langfristige Nierenfunktion erheblich beeinträchtigen und bis hin zur terminalen Nierenerkrankung (end stage renal disease, ESRD) führen können.

Nierenparenchymnarben führen bei 10–30% der Kinder und 34–38% der Erwachsenen zu arterieller Hypertonie. Eine 15-jährige Langzeituntersuchung von Kindern mit VUR und Nierenparenchymschäden zeigte, dass 13% der Patient\*innen im Alter zwischen 20 bis 31 Jahren an arterieller Hypertonie litten – mit einem altersabhängigen Anstieg des Risikos [8]. Es wird angenommen, dass intrarenale und glomeruläre hämodynamische Veränderungen, mediiert durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), eine zentrale Rolle im pathophysiologischen Prozess der Hypertonieentwicklung spielen. Die arterielle Hypertonie führt wiederum zu glomerulärer Hyperfiltration, glomerulärer Hypertrophie und Podozytenschädigung, was letztendlich über eine Glomerulosklerose die Nierenfunktion verschlechtert und das Auftreten einer Proteinurie begünstigt (**Abbildung 7**). Der Rückgang der Nierenfunktion ist dabei proportional zum Anstieg der Proteinurie. Eine Verschlechterung des Krankheitsverlaufs ist ab einer Proteinurie von 0,5g pro 24 Stunden zu erwarten. Eine antiproteinurische, nephroprotektive Therapie mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorblockern ist in solchen Fällen empfohlen [1,8, 38].



**Abbildung 7:** Teufelskreis arterielle Hypertonie und Nierenfunktionsstörung  
angelehnt an Grabitz et al. [38]

Im Vergleich zur Häufigkeit des VUR stellt die CKD eine eher seltene Komplikation dar, die vor allem bei spät diagnostiziertem, bilateralem und hochgradigem Reflux auftritt. Dennoch ist die Refluxnephropathie bei etwa einem Fünftel der chronisch dialysepflichtigen Kinder in Europa die ursächliche Erkrankung. Eine ESRD alleinig ausgelöst durch einen VUR wird in 2-25% der Patient\*innen dokumentiert [1,8].

Weitere dokumentierte Komplikationen des VUR umfassen die fokal-segmentale Glomerulosklerose, Tubulopathien sowie schwangerschaftsbedingte Komplikationen [1,8].

## **1.1.8 Therapiemanagement**

Die Therapie des vesikoureteralen Refluxes lässt sich in zwei Ansätze unterteilen: die konservative, nicht-operative Behandlung und die operative Refluxtherapie.

### **1.1.8.1 Konservative Therapie**

Bei Infektfreiheit und ohne relevante Funktionsstörungen der unteren Harnwege, wird die Nierenfunktion nach Geburt durch das Bestehen eines VUR allein nicht beeinträchtigt. Das Ziel der nicht-chirurgischen Therapie besteht darin, fieberhafte HWIs und dessen Folgeerscheinungen zu verhindern. Grundlage der konservativen Behandlung ist die spontane Rückbildungstendenz des VURs, die insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern mit niedriggradigem Reflux zu einer spontanen Maturation führen kann [1,16].

Der konservative Therapieansatz umfasst „watchful waiting“ sowie die antibiotische Infektprophylaxe – sowohl intermittierend als auch kontinuierlich. Ebenso Teil der konservativen Strategie sind die Blasen- und Darmrehabilitation bei LUTD und die frühe Zirkumzision bei männlichen Refluxpatienten [16]. Eine Metaanalyse von 23 Studien mit über 9000 Jungen mit pränatal diagnostizierter Hydronephrose, zeigte, dass bei zirkumzidierten Jungen signifikant seltener HWIs auftraten. Die geringste Wahrscheinlichkeit für HWIs wurde bei Jungen festgestellt, die sowohl eine Zirkumzision als auch eine CAP erhielten [39].

Kinder im Alter von ein bis fünf Jahren sollten primär konservativ behandelt werden. Je nach Compliance und Vorhandensein von Durchbruchinfektionen trotz CAP sollte ein Wechsel der Therapie zu einer interventionellen Behandlung in Erwägung gezogen werden [16,27].

Bei allen asymptomatischen Kindern ist vorerst das „watchful waiting“ ohne CAP empfohlen. Unter „watchful waiting“ versteht man die Beobachtung des Kindes mit kontinuierlicher Überwachung, um eine rasche Diagnostik und Therapie eines auftretenden HWIs zu ermöglichen. Hierbei sind die gründliche Aufklärung und Schulung der betreuenden Personen notwendig. Besonders bei niedriggradigem und asymptomatischem VUR wird dieser Therapieansatz empfohlen [1,16].

Als etabliertes konservatives Therapiekonzept gilt die antibiotische Langzeitprophylaxe. Je wahrscheinlicher eine spontane Rückbildung der VUR zu erwarten ist, desto höher ist der Stellenwert dieser Therapie im Vergleich zur operativen Sanierung [1].

Die Entscheidung für eine CAP bei VUR sollte stets einer detaillierten Risikoevaluierung unterzogen werden, die die tatsächliche Wirkung auf die Reduktion von HWIs und den Schutz der Nierenfunktion berücksichtigt. Ebenso müssen mögliche Nebenwirkungen wie die Entstehung antibiotikaresistenter Keime und Auswirkungen auf das Darmmikrobiom in die Überlegungen einfließen [40-42]. Die CAP-Therapie sollte individuell angepasst werden und dabei das Alter, die Symptomatik, das Geschlecht und den Schweregrad des VUR berücksichtigen [1,16].

Zur genaueren Evaluierung von Nutzen und Risiko einer CAP-Therapie wurden multiple Studien durchgeführt [7,19,20,40-43].

Wegweisend war die amerikanische RIVUR-Studie (Randomized Intervention for children with VesicoUreteral Reflux), die Daten von über 600 Kindern auswertete. Eingeschlossen wurden Kinder mit VUR-Grad I-IV, wobei 80% einen Grad II-III aufwiesen. Über 90% der Kinder waren Mädchen, im Median im Alter von 12 Monaten. Nach der Randomisierung, nach dem erstem oder zweitem fieberhaften HWI, zeigte sich in der Gruppe mit CAP eine Reduktion des Risikos für rezidivierende HWIs um 50% im Vergleich zur Gruppe ohne CAP, jedoch hatte die Prophylaxe keinen Effekt auf die Vermeidung von Nierenschäden [1,16,20,27].

Eine Metaanalyse, die acht Studien einschließlich der RIVUR-Studie untersuchte, reevaluierte die Wirkung einer niedrigdosierten Antibiotikaprophylaxe zur Verhinderung von HWIs und kam zu drei zentralen Ergebnissen: Erstens konnte die Häufigkeit wiederkehrender fieberhafter HWIs durch die CAP gesenkt werden. Zweitens stieg bei Patient\*innen mit CAP die Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung der Bakterien. Drittens hatte die CAP keinen positiven Einfluss auf die Häufigkeit neu entstehender Nierenparenchymschäden [1,42].

Eine sich auf die Daten der RIVUR Studie beziehende Review definierte ein Klassifikationssystem mit einer Hochrisikogruppe, bei denen besonders großer Nutzen einer CAP nachgewiesen wurde: unbeschnittene Jungen, Patient\*innen mit BBD und Patient\*innen mit hochgradigem VUR [16,27,44].

Eine Cochrane Review von 2019, welche insgesamt 34 Studien zu verschiedenen Therapiemöglichkeiten des VUR betrachtete, kam zu dem Ergebnis, dass eine CAP-Therapie im Vergleich zu Placebo bzw. keiner Therapie nur wenig bis keinen Einfluss auf rezidivierende HWIs, sowie wenig bis keinen Einfluss auf die Progression von Nierenschäden hat, jedoch zu vermehrten Antibiotikaresistenzen führte [40].

Die 2023 publizierte Studie „Antibiotic Prophylaxis and Renal Damage in Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract“ (PREDICT), die Kinder mit VUR-Grad III-V aus 39 europäischen Zentren bereits vor dem ersten HWI einschloss, ergänzt das bisherige Wissen um eine jüngere Altersgruppe (1-5 Monate) mit ausgeglichenem Geschlechteranteil. Die PREDICT-Studie untersuchte die Wahrscheinlichkeit eines ersten fieberhaften HWI bei Kindern mit oder ohne CAP. Es zeigte sich eine Reduktion der Zahl der ersten fieberhaften HWI zugunsten der Prophylaxe, mit einer Number Needed to Treat (NNT) von 7 Kindern über einen Zeitraum von zwei Jahren, um einen Infekt zu verhindern. Die Häufigkeit neu entstandener Nierennarben sowie der Verlauf der eGFR unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht wesentlich. Allerdings wurden in der CAP-Gruppe vermehrt *Pseudomonas*- und anderen nicht-*E.-coli*-Erreger sowie eine höhere Rate antibiotikaresistenter Keime nachgewiesen. Vor diesem Hintergrund erscheint der Nutzen der CAP relativiert, sodass eine generelle Empfehlung zur CAP bei asymptomatischen Patient\*innen nicht gegeben wird [27,41].

Schlussfolgernd ist ein risikoevaluierender Ansatz bei der Therapieentscheidung für oder gegen eine antibiotische Prophylaxe empfehlenswert. Um zwischen den verschiedenen Risikogruppen zu unterscheiden (low, moderate und high risk group), wird nach Symptomatik (ja/nein), Refluxgrad (high-grade/low-grade), Geschlecht, Nierenbildung (normal/abnormal), Toilettentraining, Beschneidungszustand, LUTD beurteilt [16].

Da es sich jedoch in der praktischen Anwendung schwierig darstellt Patient\*innen zu identifizieren, welche keine CAP benötigen, wird die Verwendung einer Antibiotikaprophylaxe in den meisten Fällen weiterhin als sicherer Ansatz gesehen. Sowohl die EAU als auch die AUA empfehlen in ihren aktuellen Guidelines eine CAP bei symptomatischen Säuglingen unter einem Jahr schon nach einmaligem fieberhaftem HWI, unabhängig vom Refluxgrad und der Nierenschädigung. Bei Säuglingen im ersten Lebensjahr ist die CAP als primäre Therapiestrategie etabliert, da hier eine frühzeitige

operative Therapie nicht empfohlen wird. Ebenso empfehlen beide Guidelines die primäre CAP-Therapie bei hochgradigem Reflux [1,16,27].

LUTD bzw. BBD sind stark assoziiert mit wiederkehrenden Harnwegsinfekten. Daher sind die zügige Diagnose und Therapie dieser anzustreben. Eine CAP führt zu einer Reduktion der fieberhaften HWIs und ist somit klar indiziert, jedoch als vorübergehende Maßnahme bis zur Therapie der Grunderkrankung zu sehen [16,36,37,44].

Die Dosierung einer antibiotischen Prophylaxe beträgt in der Regel ein Viertel bis die Hälfte der regulären therapeutischen Tagesdosis. Zu den häufig eingesetzten Antibiotika zählen Trimethoprim-Sulfamethoxazol (TMP-SMZ), Amoxicillin und Nitrofurantoin. Die Dauer der Prophylaxe sollte individuell festgelegt werden [16].

Eine japanische Studie, die den optimalen Zeitpunkt für das Absetzen der antibiotischen Prophylaxe untersuchte, empfiehlt, die CAP mindestens ein Jahr nach dem letzten fieberhaften HWI fortzuführen. Tritt während des ersten Jahres der Prophylaxe ein fieberhafter HWI auf, sollte diese Behandlung über dieses Jahr verlängert werden, da sich dadurch das Risiko für Rezidivinfektionen bei VUR um bis zu 50% senken lässt [45]. Die EAU-Guideline benennt das Erlernen des Toilettentrainings als möglichen Endpunkt einer Langzeitprophylaxe, sofern keine Symptome einer LUTD vorliegen. Nach dem Absetzen der Prophylaxe ist eine konsequente Überwachung auf das Auftreten neuer HWIs erforderlich [16,45,20].

Ein sekundärer Endpunkt der RIVUR-Studie zeigte, dass eine zweijährige CAP mit TMP-SMZ keine negativen Auswirkungen auf das Blutbild, die Serumelektrolyte oder die Kreatininwerte der Kinder hatte. Die gemessenen Parameter entsprachen den physiologischen Veränderungen, die mit dem fortschreitenden Kindesalter einhergehen [46].

Die möglichen Auswirkungen einer CAP-Therapie auf die gerade in den ersten Lebensmonaten besonders kritische Entwicklung des Darmmikrobioms sind nicht zu unterschätzen. Selbst Antibiotikagaben in subtherapeutischer Dosierung, wie sie im Rahmen der CAP gewählt werden, können die Zusammensetzung der Darmflora nachweislich beeinflussen. Die langfristigen Konsequenzen dieser Veränderungen für die Gesundheit der Kinder sind bislang noch nicht vollständig erforscht [47].

Weitere prophylaktische Maßnahmen, wie beispielsweise Cranberry-basierte Produkte, haben sich als nicht sinnvoll erwiesen. Das Pyelonephritis-Risiko bei gesunden Jungen kann durch eine frühzeitige Zirkumzision um 90% gesenkt werden. Aufgrund der hohen NNT von 111 wird eine routinemäßige Durchführung bei gesunden Säuglingen jedoch nicht empfohlen. Nach der Diagnose eines VUR bei männlichen Säuglingen sollte eine Zirkumzision jedenfalls in Betracht gezogen werden, mindestens dann, wenn eine Allgemeinanästhesie wegen anderer Eingriffe sowieso erforderlich wird [15,27].

### **1.1.8.2 Operatives Management**

Als definitive Therapiemethode ist die VUR-Sanierung mittels endoskopischer Ostienunterspritzung oder operativer Rekonstruktion möglich. Mögliche Indikationsstellungen sind ein persistierender hochgradiger VUR, mangelnde Compliance, unzufriedenstellender konservativer Therapieerfolg (rezidivierende HWIs trotz CAP, Progression der Parenchymnarben) oder der Wunsch der Eltern nach definitiver Therapie [1,8,16].

In einigen Zentren wird die endoskopische Ostienunterspritzung als Erstlinientherapie für hochgradigen VUR eingesetzt. Die Wahl zwischen einer primären endoskopischen Behandlung oder einer chirurgischen Ureterneostomie sollte dabei individuell auf Basis des Risikoprofils getroffen werden. Laut der EAU-Guideline kann die endoskopische Therapie bei einem moderatem Risikoprofil in Betracht gezogen werden. Bei Patient\*innen mit hohem Risikoprofil – beispielsweise mit symptomatischem, hochgradigen VUR nach abgeschlossenem Toilettentraining und bestehenden Nierenanomalien - wird die Ureterneostomie als Primärtherapie empfohlen. Zur Unterstützung der Therapieentscheidung kann der UDR als prädiktiver Faktor herangezogen werden [8,16,22].

#### **1.1.8.2.1 Endoskopische Ostienunterspritzung**

Ein endoskopisches, minimalinvasives Therapieverfahren ist die Ureterostienunterspritzung mittels „bulking agents“. Im Rahmen einer ambulant durchführbaren ca. 15-minütigen Zystoskopie werden diese Füllstoffe im Bereich des Ureterostiums in die Submukosa gespritzt, um dieses dadurch besser zu verschließen und retrograden Fluss zu verhindern. Es stehen verschieden solcher „bulking agents“ zur Verfügung. Das am häufigsten verwendete ist dextranomer-hyaluronic acid (Dx/HA),

welches aufgrund einer biologischen Abbaubarkeit, seines guten Risikoprofils und der hohen Erfolgsraten bevorzugt wird und unter dem Handelsnamen Deflux bekannt ist [8,16].

Die endoskopische Injektion erweist sich in einigen Studien als simple, sichere und wirksame Therapiemethode. Als Nachteil ist jedoch die mögliche VUR-Rückkehr und damit die Notwendigkeit der Wiederholung des Eingriffes oder sekundärer operativen VUR-Korrektur zu nennen [8].

Eine Metaanalyse hat gezeigt, dass eine einmalige Injektion zur Behandlung des VUR bei Patient\*innen mit Grad I-II eine Erfolgsrate von 78,5% aufweist, bei Grad III von 72%, bei Grad IV von 63% und bei Grad V von 51%. Nach erfolgloser erster Injektion zeigte eine zweite Unterspritzung eine Erfolgsrate von 68% und eine dritte von 34%. Der Behandlungserfolg ist vermindert bei Doppelsystemen oder neuropathischen Blasen [48].

In einer weiteren Studie wurden signifikant bessere Erfolgsraten bei Hochdruck-VUR im Vergleich zu Niederdruck-VUR festgestellt [49].

Eine mögliche Langzeitfolge der Ostienunterspritzung ist die Entstehung einer späten Obstruktion des vesikoureteralen Übergangs, weshalb eine langfristige Nachsorge erforderlich ist. Eine prospektive Studie zur Ostienunterspritzung mit Polyacrylat-Polyalcohol-Copolymer (Vantris) zeigte bei 8% der Kinder bzw. 6,2% der Ureteren mit VUR eine Obstruktion innerhalb von 1,1 bis 2,9 Jahren nach der Injektion [16,50].

#### **1.1.8.2.2 Ureterneostomie**

Man unterscheidet zwischen offenen, laparoskopischen und roboterassistierten Operationsverfahren.

Die operative Therapie des vesikoureteralen Refluxes basiert auf etablierten offenen Refluxplastiken, die je nach Technik extravesikal, intravesikal oder kombiniert durchgeführt werden. Diese unterschiedlichen Verfahren folgen demselben grundlegenden Prinzip: die Verlängerung des submukösen Ureterverlaufs zur Verhinderung des Refluxes. Offene Antirefluxplastiken zeichnen sich durch niedrige Komplikationsraten und eine hohe Erfolgsquote von 92–98% aus, was sie zu einer effektiven und zuverlässigen Behandlungsoption macht. Eine generelle postoperative Prüfung auf Refluxpersistenz ist daher nicht notwendig. Die offene chirurgische Ureterneostomie ist aufgrund ihrer Invasivität jedoch mit einer erhöhten Morbidität verbunden. Zu den entscheidenden

Faktoren zählen der größere chirurgische Zugang mit ausgedehnten Inzisionen, verstärkte postoperative Schmerzen sowie eine verlängerte Erholungsphase [1,8,16].

Auch Studien mit Langzeit-Follow-Up nach Antirefluxplastik zeigten erfolgreiche Verläufe mit hoher klinischer Effektivität im Sinne einer erfolgreichen Verhinderung von HWIs sowie hohem technischen Erfolg, also der VUR-Korrektur ohne Anzeichen für eine Obstruktion [51,52].

Eine Cochrane-Analyse ergab, dass die operative Therapie im Vergleich zur antibiotischen Dauerprophylaxe keinen zusätzlichen Nutzen bei der Verhinderung von HWIs zeigt. Es wird jedoch vermutet, dass durch eine operative Versorgung die Ausbreitung der Infektion auf die oberen Harnwege verhindert und somit mögliche Folgeschäden an den Nieren reduziert werden könnten. Diese Hypothese konnte bislang nicht durch belastbare Daten belegt werden, was unter anderem auf eine unzureichende Datenlage und unsichere Evidenz zurückzuführen ist [40].

Als Alternative zur offenen chirurgischen Technik wurden minimalinvasive Verfahren eingeführt. Auch diese laparoskopischen und roboterassistierten Verfahren haben im Vergleich zu den etablierten offenen chirurgischen Verfahren gute Erfolgs- und niedrige Komplikationsraten gezeigt. Laut den Empfehlungen der EAU werden diese minimalinvasiven Operationsmethoden derzeit nicht standardmäßig empfohlen. Die technisch schwierigen Methoden bedürfen besonderer Expertise und können in spezialisierten Zentren als Alternative angeboten werden [16].

Eine landesweite US-amerikanische Auswertung ergab, dass die offene Operation im Vergleich zur roboterassistierten Versorgung in Bezug auf geringere Kosten, kürzere Operationszeiten und niedrigere Komplikationsraten überlegen ist. Die roboterassistierte Methode zeigt hingegen Vorteile bei der Reduktion postoperativer Schmerzen und einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer. Insgesamt sollte die roboterassistierte Operation ausschließlich an spezialisierten und erfahrenen Zentren durchgeführt werden [16,53].

Vorausschauend kann man davon ausgehen, dass laparoskopische und roboterassistierte Verfahren die offenen Verfahren immer mehr ablösen werden [8].

Als extravasikales Verfahren ist die Plastik nach Lich-Gregoir zu nennen, wobei unter Schonung der Blasenmukosa eine Spaltung der Muskularis von extravasikal erfolgt. Der Ureter wird in der so entstandenen Furche versenkt und mit der Blasenmuskulatur bedeckt.

Im Vergleich zur Cohenplastik bietet die Lich-Gregoir-Plastik bei einseitigem VUR mehrere Vorteile: Sie kommt ohne Katheter oder Stents aus und ist mit kürzeren Operations- und Krankenhausaufenthaltszeiten verbunden. Ein Nachteil dieses extravasikalen Verfahrens besteht jedoch darin, dass es bei beidseitigem VUR nur eingeschränkt oder in einem zweizeitigen Vorgehen anwendbar ist. Grund dafür ist das erhöhte Risiko einer Schädigung von Ästen des Plexus pelvicus, was postoperativ zu neurogenen Blasenfunktionsstörungen führen kann [1,54].

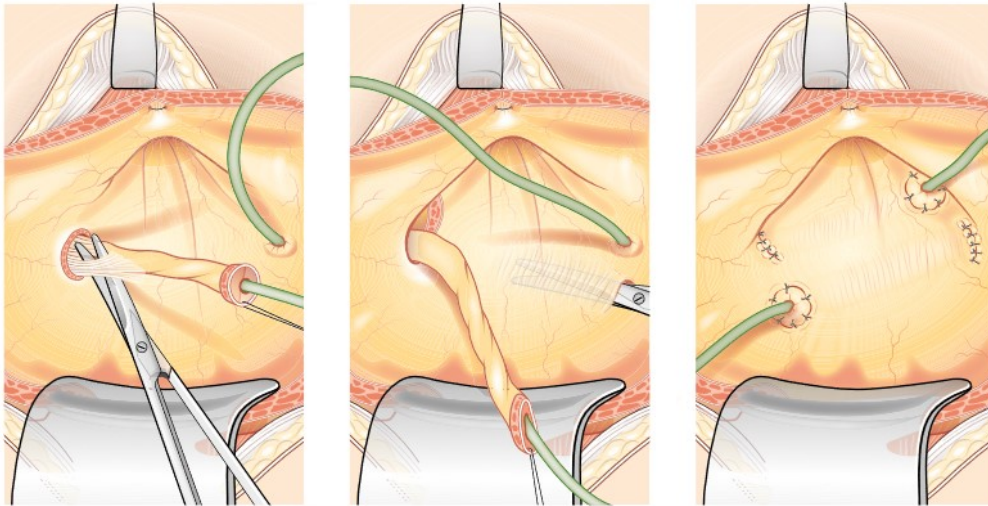
Bei dem kombiniert extra- und intravesikalen Verfahren namens Psoas-Hitch wird die Harnblase am Musculus psoas fixiert, um eine kraniale Verlagerung zu erreichen. Nach der Blaseneröffnung erfolgt die submuköse Tunnelierung mit spannungsfreier Ureterneostomie. Selbst bei anatomischen Besonderheiten des distalen Ureters, welche einer Verkürzung dieses bedürfen, kann die spannungsfreie Rekonstruktion erreicht werden. Die Psoas-Hitch-Technik eignet sich daher besonders gut bei Ureteranomalien wie einem Megaureter oder größeren anatomischen Verhältnissen im postpubertären Kindes- und Erwachsenenalter [1].

Beispiele für intravesikale Verfahren sind die Ureterneostomie nach Politano-Leadbetter, Glenn-Anderson, sowie die Ureterneostomie nach Cohen. Bei allen drei Techniken wird nach Blaseneröffnung und intravesikaler Mobilisierung des Ureters eine Modifikation des intramuralen Verlaufs und Verlängerung des submukösen Tunnels des Ureters herbeigeführt. Bei den Techniken nach Politano-Leadbetter und Glenn-Anderson wird der Ureter durch einen „Neohiatus“, eine neue Eintrittsstelle in der Detrusormuskulatur tiefer in die Blasenmuskulatur eingepflanzt, das Ostium wird hierbei neuerlich an dessen anatomischer Position eingenäht [1,16].

Ein vielversprechender minimalinvasiver Ansatz zur intravesikalen VUR-Sanierung ist die Pneumovesikoskopie. Hierbei kommt es zur CO<sub>2</sub>-Inflation in die Blase und weiter technischem Vorgehen nach Cohen oder Politano-Leadbetter. Dieser Ansatz bedarf jedoch fortgeschrittener laparoskopischer Skills [8].

## 1.2 Cohenplastik

Bei der Cohenplastik kommt es nach Mobilisierung des Ureters zur submukösen horizontalen transtrigonalen Tunnelierung, wodurch nach Durchzug der Ureter eine Verlagerung des Neoostiums zur kontralateralen Seite des ursprünglichen Ostiums, apikolateral des Ostiums der Gegenseite entsteht (**Abbildung 8**) [1].



**Abbildung 8:** Cohenplastik

*modifiziert nach Beetz et al. [1], mit freundlicher Genehmigung des Verlags*

Die Cohenplastik ist eine weit verbreitete und als zuverlässig anerkannte Operationstechnik, die auch an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie in Graz bevorzugt angewendet wird. Durch die intravesikale Technik ist die direkte Sicht auf die Ostien möglich, was eine präzise Neuplatzierung der Ureteren erlaubt. Besonders gut geeignet ist dieses Verfahren bei dilatiertem oder bilateralem VUR. Ein bedeutender Vorteil der Cohenplastik gegenüber extravesikalen Verfahren besteht im geringeren Risiko einer Schädigung der perivesikalen Nerven, wodurch es seltener zur postoperativen Harnretention kommt. Unerwünschte Nebenwirkungen durch die blaseneröffnende Ureterneostomie sind die verlängerte Operations- und Regenerationsdauer, sowie das postoperative Auftreten von Hämaturie und schmerzhaften Blasenspasmen. Eine spätere endoskopische Ureterintubation, beispielsweise im Zuge einer Nephrolithiasis notwendig, kann erschwert sein [1,16,54].

Eine retrospektive Studie zur Cohenplastik bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion bei unilateralem VUR zeigte im Langzeit-Follow-Up folgende Ergebnisse: In der fünf Jahre postoperativ durchgeführten Szintigrafie konnte eine erfolgreiche

Verhinderung des Fortschreitens der Nierenparenchymschädigung nachgewiesen werden. Zudem traten keine neuen Fälle von arterieller Hypertonie oder Proteinurie auf [55].

### **1.3 Ziel dieser Arbeit**

Ziel dieser Arbeit war es, das Krankheitsbild des VUR sowie dessen Therapieoptionen – insbesondere die operative Sanierung mittels Cohenplastik – näher zu beleuchten. Aufbauend auf einer retrospektiver Datenanalyse aus Patient\*innendaten der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz sollte der prä-, peri- und postoperative Verlauf sowie schlussendlich das Outcome dieser Operationstechnik möglichst umfassend untersucht werden.

Mit dieser Arbeit soll ein Beitrag dazu geleistet werden, den aktuellen Wissensstand über VUR und seine Therapie zu erweitern und ein besseres Verständnis für die individuellen Vorteile und potenziellen Risiken der jeweiligen Behandlungsstrategien zu entwickeln.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Übersicht**

Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2022 am Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendchirurgie der Medizinischen Universität Graz. Es wurden Patient\*innen in die Studie eingeschlossen, welche an der Klinik aufgrund eines VURs eine operative Versorgung mittels Cohenplastik erhielten. Der Ethikantrag wurde im März 2024 mit der EK-Nr.: 36-258 ex 23/24 an die Ethikkommission gestellt und ohne Einwand am 21.05.2024 stattgegeben.

### **2.2 Studienpopulation**

Eingeschlossen wurden alle Kinder, welche im beschriebenen Zeitraum an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie mit einer Cohenplastik behandelt wurden. Der ursprüngliche Datensatz enthielt 98 Patient\*innen. Um eine homogene Studienpopulation zu erreichen, wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- Vorliegen eines primär obstruktiven Megaureters
- Andere operative Technik (z.B. Ureterneuimplantation nach Politano-Leadbetter)
- St. p. Nierentransplantation
- St. p. Pyelocutaneostomie/Ureterocutanestomie
- St. p. Vesicostomie
- St. p. Blasenexstrophie

Insgesamt wurden 20 Patient\*innen aus der Studie ausgeschlossen und damit 78 Patient\*innen in die Studie eingeschlossen.

## 2.3 Durchführung

Die Rohdaten wurden mittels der entsprechenden Patient\*innennummer im Krankenhaus-Informationssystem des LKH-Graz (MEDOCS) abgerufen und alle nötigen Informationen in einer pseudonymisierten geschützten Excel-Tabelle gesammelt. Dafür wurden alle Befunde im Zusammenhang mit dem VUR und der Cohenplastik inklusive nephrologischer, kinderchirurgischer, radiologischer und mikrobiologischer Befunde abgerufen und alle nötigen Informationen erfasst.

Insgesamt wurden pro Patient\*in folgende Parameter erhoben:

- Patient\*innendaten
  - Geburtsdatum
  - Geschlecht
- Präoperative Befunde
  - Datum des nephrologischen Erstkontakts
  - Pränatale Hydronephrose
  - VUR-Grad
  - Urologische Nebendiagnosen
  - Anzahl fieberhafter HWIs (Limitation: Die Anzahl fieberhafter HWIs basierte oft auf ungenauen oder anamnestisch erhobenen Angaben in Befundberichten. Häufig wurden nur gerundete Werte oder unspezifische Formulierungen wie „mehrere“ verwendet. In einigen Fällen war keine klare Abgrenzung der Fieberursache durch einen respiratorischen Infekt möglich.)
  - Keimspektrum der fieberhaften HWIs (Limitation: Das Keimspektrum der fieberhaften HWIs wurde oft nicht mittels mikrobiologischen Nachweises bestimmt. Zudem ist die kontaminationsfreie Uringewinnung bei Kindern schwer sicherzustellen, was die Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt.)
  - CAP-Wirkstoffe
  - St. p. Ureterostienunterspritzung
  - Sonografien, MCUs, Szintigrafien
- Perioperative Daten
  - Operationsdatum

- Ein- /Beidseitigkeit
- Zusätzliche Harnleiterverschmälerung
- Aufenthaltsdauer im Krankenhaus
- Liegedauer des suprapubischen Katheters
- Postoperative Daten
  - Einsatz von Doppel-J-Katheter und dessen Liegedauer
  - Postoperative fieberhafte HWIs (Limitation: Auch hier basiert die Angabe der Anzahl oft auf ungenau beschriebenen anamnestisch erhobenen Angaben in Befundberichten)
  - Keimspektrum der fieberhaften HWIs (Limitation: Auch hier ist das Keimspektrum häufig nicht mittels mikrobiologischen Nachweis bestimmt und die kontaminationsfreie Uringewinnung ist nur eingeschränkt möglich.)
  - Letzte nephrologische Kontrolluntersuchung (Follow-Up-Zeit)

Alle Arbeiten wurden an einem passwortgeschützten PC an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie durchgeführt. Die Daten waren während der gesamten Zeit ausschließlich für die die Diplomarbeit betreuenden Personen zugänglich.

## 2.4 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurde zur Evaluierung des Outcomes der Cohenplastik die Anzahl von postoperativen fieberhaften HWIs im Vergleich zur präoperativen Situation festgelegt. Sekundäre Endpunkte umfassten das Auftreten weiterer postoperativer Komplikationen und die Krankenhausaufenthaltsdauer. Zunächst wurde die Patient\*innencharakteristik statistisch erfasst und dargestellt. Ebenso wurden verschiedene Parameter um peri- und postoperativen Verlauf als deskriptive Kovariablen statistisch erfasst und analysiert.

Die folgenden Forschungsfragen wurden im Vorhinein definiert, die Fragen beziehen sich dabei auf jene Patient\*innen, welche an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie im Zeitraum vom Januar 2009 bis Dezember 2022 aufgrund eines VURs operativ mittels Cohenplastik therapiert wurden.

### Fragen zu den **präoperativen Daten**:

1. Wie war die Geschlechterverteilung in dieser Studienkohorte?
2. Wie alt waren die Patient\*innen bei Erstvorstellung, wie häufig wurde eine pränatale Hydronephrose diagnostiziert und zeigten sich geschlechterspezifische Unterschiede?
3. Wie war die Seitenverteilung des VUR, wie häufig traten Doppelsysteme auf und bestehen diesbezüglich geschlechterspezifische Unterschiede?
4. Wie war die Verteilung der VUR-Schweregrade in der Kohorte und gibt es Unterschiede zwischen den Geschlechtern? Stimmt dies mit den in den EAU-Guidelines empfohlenen OP-Indikationen überein?
5. Wie häufig erfolgte vor operativer Korrektur bereits eine Therapieversuch mittels Ureterostienunterspritzung?
6. Wie häufig traten fieberhafte HWIs auf, bestand ein Zusammenhang mit dem VUR-Grad und welche Keime wurden nachgewiesen?
7. Welche Antibiotika wurden im Rahmen der CAP verwendet und wie veränderte sich deren Einsatz im Zeitverlauf?

Fragen zu dem **perioperativen Daten**:

1. Wie alt waren die Patient\*innen zum Zeitpunkt der Operation und bestehen geschlechterspezifische Unterschiede?
2. Wie oft wurde im Rahmen der Operation eine Harnleiterverschmälerung nach Hendren durchgeführt und besteht ein Zusammenhang mit dem präoperativen VUR-Grad?
3. Wie lang war die stationäre Aufenthaltsdauer der Patient\*innen und unterscheidet sie sich bei zusätzlicher Hendrenplastik?
4. Wie lang war die Liegedauer des suprapubischen Katheters im postoperativen Verlauf?

Fragen zu den **postoperativen Daten**:

1. Wie häufig traten nach Durchführung der Cohenplastik weiterhin fieberhaften HWIs auf und wie verhält sich deren Häufigkeit im Vergleich zur präoperativen Phase?
2. Wie häufig wurde ein Doppel-J-Katheter eingelegt, wie lang war dessen Liegedauer und in wie vielen Fällen erfolgte eine frühzeitige Entfernung infolge von Infektionen oder anderer Komplikationen im postoperativen Verlauf?
3. Wie häufig traten postoperative Komplikationen auf und welche Art von Komplikationen wurden dokumentiert?
4. Wie lang war die Follow-Up-Zeit in dieser Studienkohorte?
5. Wie kann man das Outcome der Cohenplastik zusammenfassend beschreiben?

## 2.5 Statistik

Die in der Microsoft Excel erfassten Daten wurden in das Statistik-Programm *IBM SPSS Statistics 28* importiert und für die weitere statistische Analyse vorbereitet. Dazu wurden dichotome Variablen (z.B. ja/nein) in binäre Form (0/1) überführt. Mehrkategoriale Variablen wurden numerisch kodiert (z.B. 1-X).

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver und explorativer Datenanalyse. Zur Überprüfung der Verteilung metrischer Variablen wurde bei Stichprobengröße  $\geq 50$  der Kolmogorov-Smirnov-Test herangezogen. Bei bewiesener Normalverteilung wurden Mittelwert und Standardabweichung angegeben, der Gruppenvergleich erfolgte über den t-Test für unabhängige Stichproben.

Bei fehlender Normalverteilung erfolgte die deskriptive Darstellung mittels Median, Interquartilsabstand (IQR) und Spanne. Der Gruppenvergleich wurde mittels Mann-Whitney-U-Test (MWU) durchgeführt.

Der Vergleich kategorialer Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (CQ). Wenn die Voraussetzungen für diesen Test aufgrund kleiner erwarteter Zellenhäufigkeiten nicht erfüllt waren, wurde eine Monte-Carlo-Simulation mit 10000 Stichproben durchgeführt. Dabei kamen – je nach Tabellenstruktur - der Fisher-Exakt-Test (bei 2x2-Tabellen), der Fisher-Freeman-Halton-Test (bei 2xk-Tabellen) oder ein Monte-Carlo-adaptierter Pearson-Chi-Quadrat-Test (bei kxk-Tabellen) zur Anwendung. Zusätzlich wurde ein Test auf Lineare Korrelation durchgeführt.

Nominalskalierte Variablen wurden durch absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Für ordinale Variablen wurden zusätzlich Median und IQR angegeben falls sinnvoll.

Der Vergleich von miteinander verbundenen Messungen erfolgte bei fehlender Normalverteilung mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

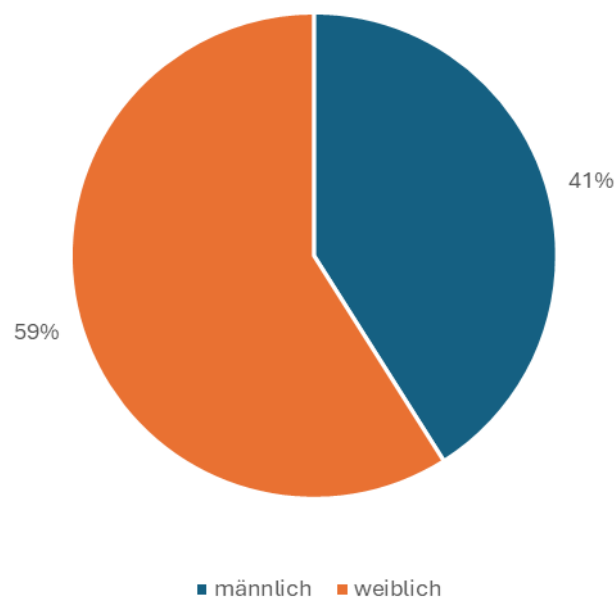
Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle Ergebnisse wurden auf eine Dezimalstelle gerundet dargestellt.

### 3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

#### 3.1 Präoperative Datenauswertung

##### 3.1.1 Geschlecht

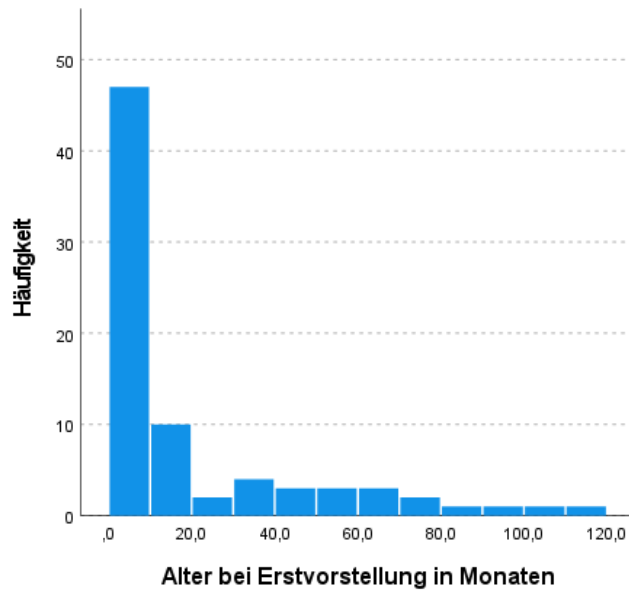
Bei der Begutachtung der Geschlechtsverteilung wurden im Rahmen der Studie von insgesamt 78 Patient\*innen 32 (41%) männliche und 46 (59%) weibliche Patient\*innen gefunden (**Abbildung 9**).



*Abbildung 9: Geschlechterverteilung*

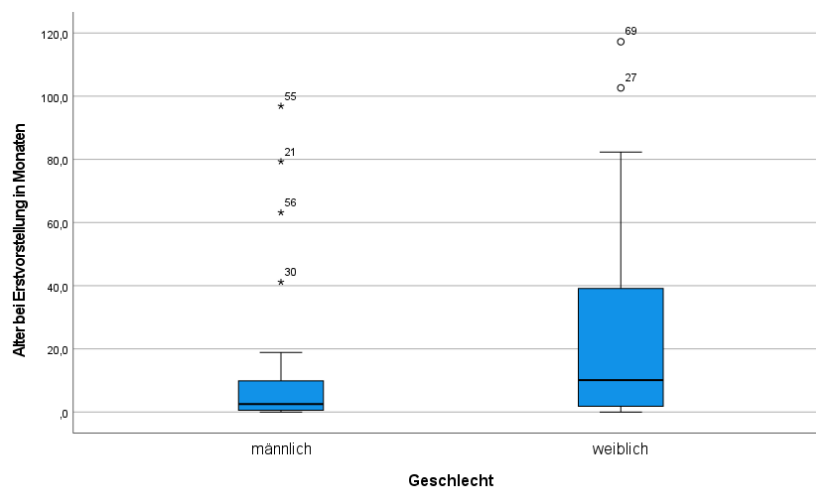
### 3.1.2 Alter bei Erstvorstellung

Das Medianalter bei Erstvorstellung unabhängig vom Geschlecht betrug 4,6 Monate mit einem IQR von 28,7 Monaten (Spanne 0–117,3 Monate). Es zeigte sich eine Häufung von Patient\*innen bei Erstvorstellung in einem Alter von 0-10 Monaten, gefolgt von einem deutlichen Rückgang der Fallzahlen in den folgenden Altersgruppen (**Abbildung 10**).



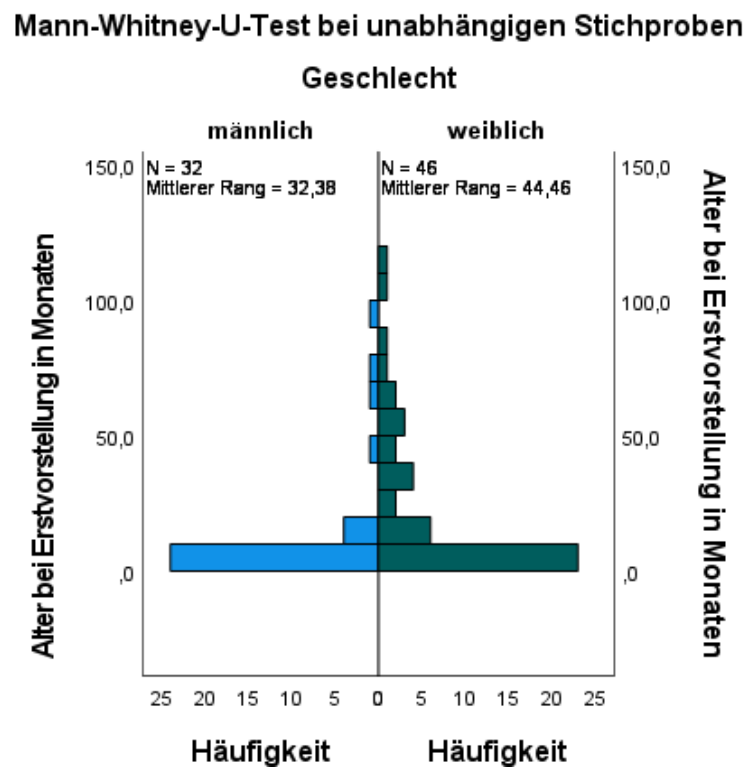
*Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung des Alters bei Erstvorstellung*

Das Medianalter bei Erstvorstellung betrug 10,2 Monate (IQR 37,9 Monate; Spanne 0–117,3 Monate) bei Patientinnen und 2,5 Monate (IQR 9,7 Monate; Spanne 0-96,9 Monate) bei Patienten (**Abbildung 11**).



*Abbildung 11: Alter bei Erstvorstellung nach Geschlecht*

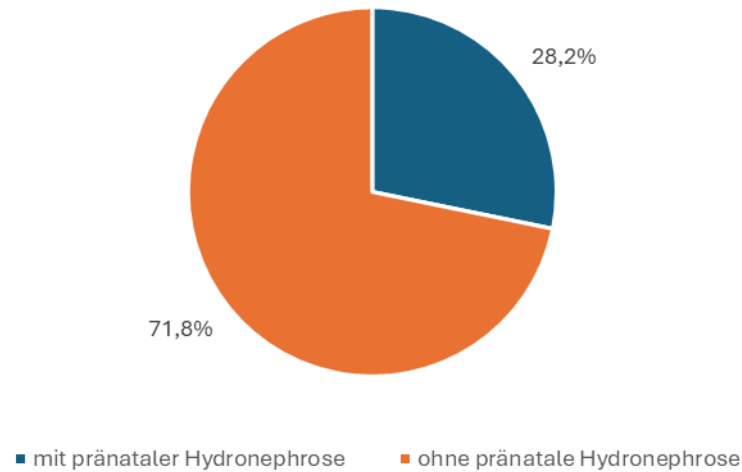
Patientinnen waren bei Erstvorstellung signifikant älter als Patienten (MWU:  $p=0,021$ ) (Abbildung 12).



*Abbildung 12: Altersverteilung bei Erstvorstellung zwischen den Geschlechtern*

### 3.1.3 Pränatale Hydronephrose

Von den insgesamt 78 Patient\*innen wiesen 22 (28,2%) eine pränatale Nierenbeckenweitstellung auf, während 56 (71,8%) keine pränatale Nierenbeckenweitstellung zeigten (**Abbildung 13**).



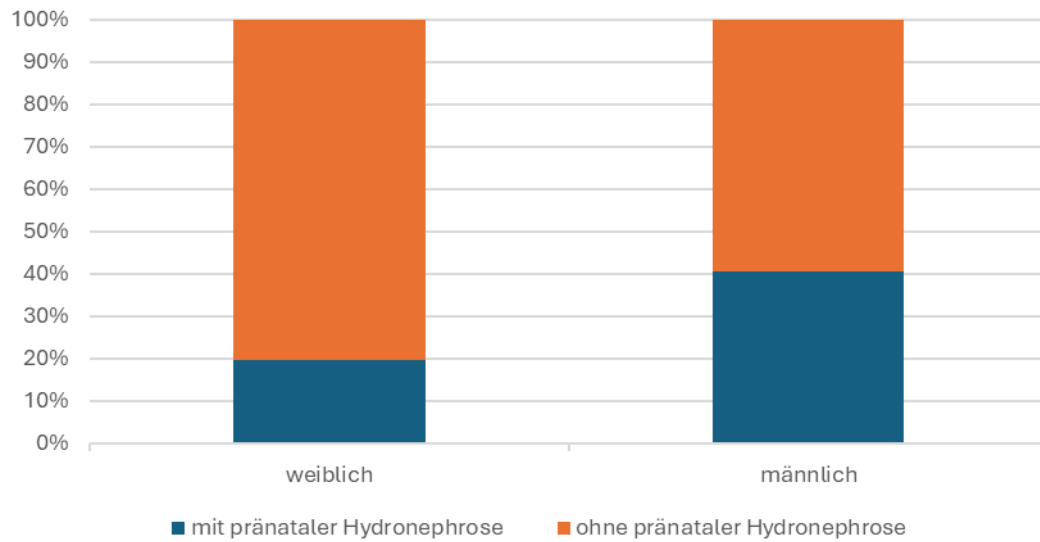
**Abbildung 13:** Pränatale Hydronephrose

Von den 33 Patienten hatten 13 (40,6%) eine pränatale Hydronephrose, während 19 (59,4%) keine aufwiesen. Von den 46 Patientinnen zeigten sich 9 (19,6%) mit pränataler Hydronephrose, während 37 (80,4%) keine hatten. 59,1% der Patient\*innen mit pränataler Nierenbeckenweitstellung waren also männlich und 40,9% weiblich (**Tabelle 1, Abbildung 14**).

**Tabelle 1:** Geschlechterverteilung und pränatale Hydronephrose Kreuztabelle

		pränatale NB-Weitstellung		Gesamt
		ohne	mit	
Geschlecht männlich	Anzahl	19	13	32
	Anteil von Geschlecht	59,4%	40,6%	100,0%
	Anteil von pränataler Hydronephrose	33,9%	59,1%	41,0%
weiblich	Anzahl	37	9	46
	Anteil von Geschlecht	80,4%	19,6%	100,0%
	Anteil von pränataler Hydronephrose	66,1%	40,9%	59,0%

Männliche Patienten wiesen signifikant häufiger eine pränatale Nierenbeckenweitstellung auf als weibliche Patienten (CQ:  $p=0,042$ ). Die Richtung des Zusammenhangs ergibt sich aus der Kreuztabelle (**Tabelle 1**) und wird in **Abbildung 14** grafisch dargestellt.



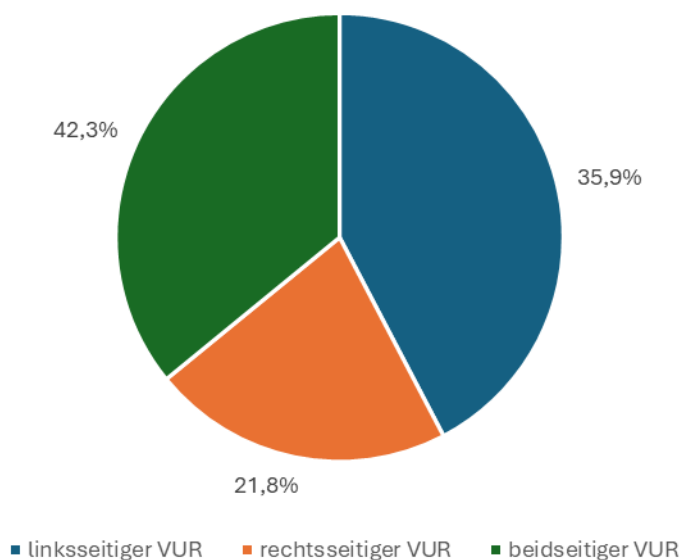
**Abbildung 14:** Verteilung der pränatalen Hydronephrose nach Geschlecht

### 3.1.4 VUR-Seitigkeit & VUR-Grade

Von den insgesamt 78 Patient\*innen wiesen 50 (64,1%) einen einseitigen VUR auf, wobei 33 (42,3%) der Patient\*innen linksseitigen und 17 (21,8%) rechtsseitigen VUR hatten. Die übrigen 28 (35,9%) Patient\*innen zeigten einen beidseitigen VUR (**Abbildung 15**).

Von den 50 Patient\*innen mit einseitigem VUR waren 29 (58,0%) weiblich und 21 (42,0%) männlich, was 63 bzw. 65,6% des jeweiligen Geschlechtes ausmachte.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Seitigkeit des VUR und dem Geschlecht (CQ:  $p=0,815$ ).



*Abbildung 15: VUR-Seitigkeit*

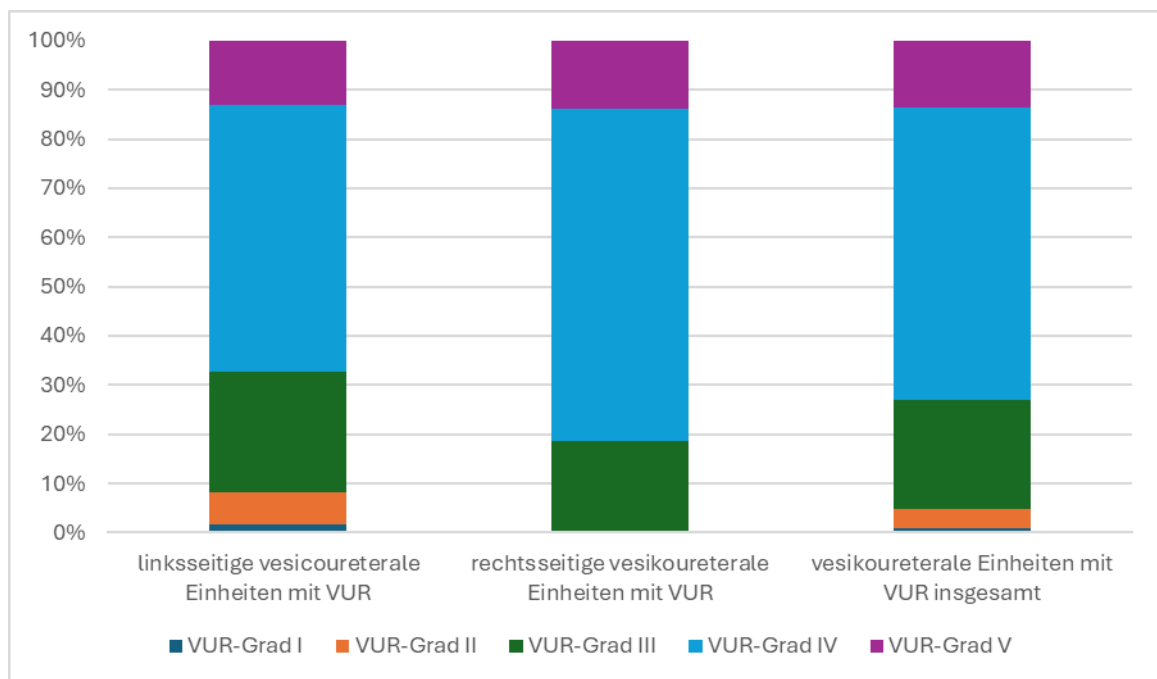
Von den eingeschlossenen 78 Patient\*innen mit VUR wurde die Höhe des VUR-Grades bei zwei Patienten nicht genau definiert, weshalb diese in der folgenden Analyse ausgeschlossen wurden. Beide betroffenen Patienten waren männlich und wiesen einen rechtsseitigen VUR auf. In der weiteren Betrachtung sind nun die restlichen 76 Patient\*innen mit definierten VUR-Graden enthalten.

Bei der Analyse der linksseitigen vesikoureteralen Einheiten mit VUR wurden von insgesamt 61 Einheiten folgende VUR-Grade festgestellt: 1 (1,6%) mit VUR-Grad I, 4 (6,6%) mit VUR-Grad II, 15 (24,6%) mit VUR Grad III, 33 (54,1%) mit VUR Grad IV und 8 (13,1%) mit VUR-Grad V (**Abbildung 14**).

Bei der Betrachtung der rechtsseitigen vesikoureteralen Einheiten mit VUR wurden von insgesamt 43 Einheiten folgende Verteilung der VUR-Grade festgestellt: 8 (18,6%) mit VUR-Grad III, 29 (67,4%) mit VUR-Grad IV und 6 (14%) mit VUR-Grad V (**Abbildung 16**).

Insgesamt wurden 104 vesikoureterale Einheiten mit VUR berücksichtigt, wobei folgende VUR-Grade festgestellt wurden: 1 (1%) mit VUR-Grad I, 4 (3,8%) mit VUR-Grad II, 23 (22,1%) mit VUR-Grad III, 62 (59,6%) mit VUR-Grad IV und 14 (13,5%) mit VUR-Grad V.

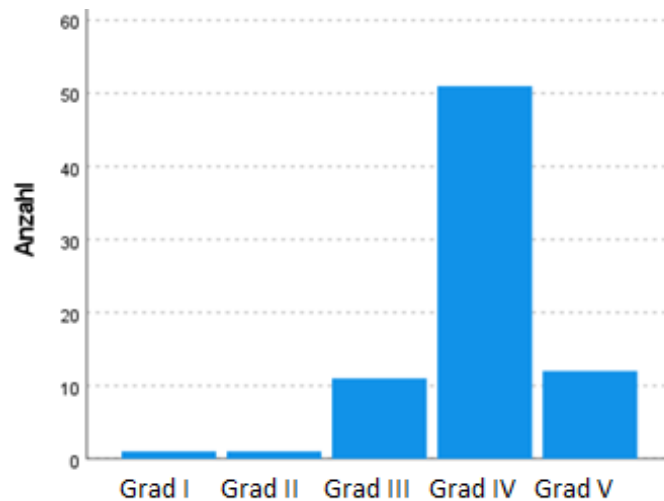
Sowohl bei den linksseitigen, den rechtsseitigen, als auch bei den vesikoureteralen Einheiten insgesamt ergab sich im Median ein VUR-Grad IV (**Abbildung 16**).



**Abbildung 16:** VUR-Grade der vesikoureteralen Einheiten

Des Weiteren wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Patient\*innen ein Haupt-VUR (VURmain) definiert. Dieser entsprach dem VUR-Grad der betroffenen vesikoureteralen Einheit bei einseitigem VUR und dem höheren VUR-Grad der beiden vesikoureteralen Einheiten bei beidseitigem VUR.

Bei den betrachteten 76 Patient\*innen wurden folgende VURmain festgestellt: 1 (1,3%) VUR-Grad I, 1 (1,3%) VUR-Grad II, 11 (14,5%) VUR-Grad III, 51 (67,1%) VUR-Grad IV und 12 (15,8%) VUR-Grad V (**Abbildung 17**). Der Median, sowie der Modus des VURmain betrug VUR-Grad IV bei einem Interquartilsabstand von 0.



**Abbildung 17:** VURmain-Grad Verteilung

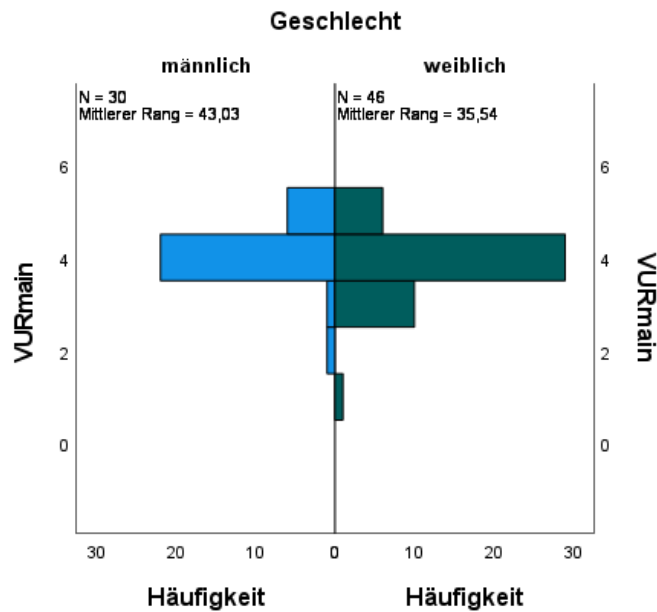
Während 10 (21,7%) der weiblichen Patientinnen einen VURmain-Grad von III aufwiesen waren es bei den männlichen nur 1 (3,3%). Der häufigste VURmain-Grad war bei beiden Geschlechtern der VUR-Grad IV mit 29 (63,0%) der Mädchen und 22 (73,3%) der Jungen (**Tabelle 2**).

**Tabelle 2:** Geschlechtsverteilung der VURmain-Grade

		VURmain				
		Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
Geschlecht männlich	Anzahl	0	1	1	22	6
	Anteil von Geschlecht	0,0%	3,3%	3,3%	73,3%	20,0%
	Anteil von VURmain	0,0%	100,0%	9,1%	43,1%	50,0%
weiblich	Anzahl	1	0	10	29	6
	Anteil von Geschlecht	2,2%	0,0%	21,7%	63,0%	13,0%
	Anteil von VURmain	100,0%	0,0%	90,9%	56,9%	50,0%

Die Verteilung von VURmain über beide Geschlechter hinweg zeigte keinen signifikanten Unterschied (MWU:  $p=0,082$ ) (**Abbildung 18**).

## Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben



*Abbildung 18: VURmain-Grad Unterschied zwischen den Geschlechtern*

### 3.1.5 Harnleiterunterspritzungen

Von den 78 in die Studie eingeschlossenen Patient\*innen erhielten 15 (19,2%) vor der Cohenplastik einen Therapieversuch mittels Ureterostienunterspritzung.

Da bei diesen Patient\*innen die Harnleiterunterspritzung nur zu unzureichendem Therapieerfolg führte, erfolgte in der Folge die Indikation zur Cohenplastik. Zum Zeitpunkt nach der Unterspritzung, lag bei jeweils einem Kind ein VUR-Grad II, III bzw. V und in 12 Fällen ein VUR-Grad IV vor.

Bei den übrigen 63 (80,8%) wurde primär eine Cohenplastik durchgeführt, ohne zuvor einen endoskopischen Therapieversuch zu unternehmen.

### 3.1.6 Doppelsystem

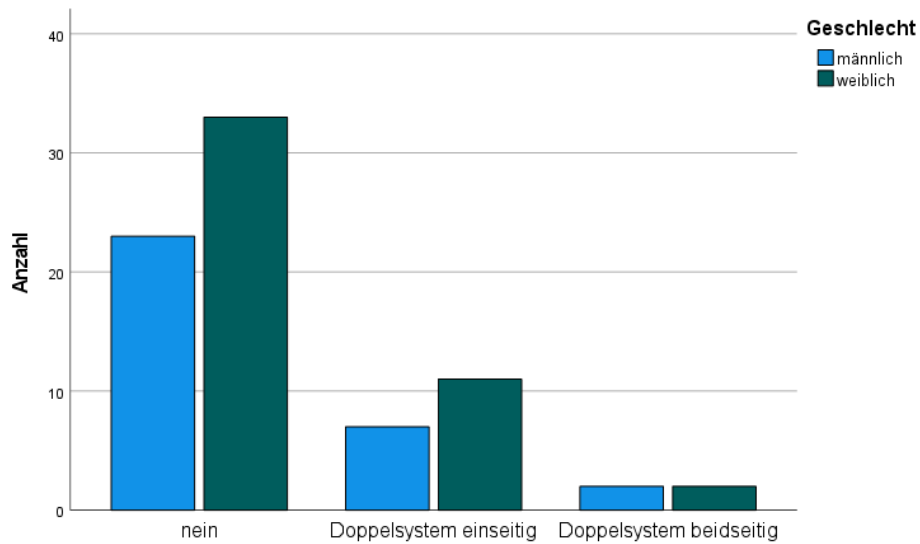
Bei 56 der 78 Patient\*innen mit VUR (71,8%) lag kein Doppelsystem der Ureteren vor, während bei 22 Patient\*innen (28,2%) ein solches nachgewiesen wurde. Von diesen wiesen 18 Patient\*innen (23,1%) ein einseitiges und 4 Patient\*innen (5,1%) ein beidseitiges Doppelsystem auf.

Ein einseitiges Doppelsystem fand sich bei 7 weiblichen Patientinnen (21,9% der Mädchen) und bei 11 männlichen Patienten (23,9% der Jungen). In der Gruppe mit beidseitigem Doppelsystem waren jeweils 2 Patient\*innen weiblich bzw. männlich (**Tabelle 3**).

**Tabelle 3:** Geschlechterverteilung der Doppelsysteme

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Doppelsystem Kein Doppelsystem	Anzahl	23	33	56
	Anteil von Doppelsystem	41,1%	58,9%	100,0%
	Anteil von Geschlecht	71,9%	71,7%	71,8%
Doppelsystem einseitig	Anzahl	7	11	18
	Anteil von Doppelsystem	38,9%	61,1%	100,0%
	Anteil von Geschlecht	21,9%	23,9%	23,1%
Doppelsystem beidseits	Anzahl	2	2	4
	Anteil von Doppelsystem	50,0%	50,0%	100,0%
	Anteil von Geschlecht	6,3%	4,3%	5,1%

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Vorkommen eines Doppelsystems festgestellt werden (Fisher-Freeman-Halton-Test, Monte-Carlo:  $p=1,000$ ) (**Abbildung 19**).

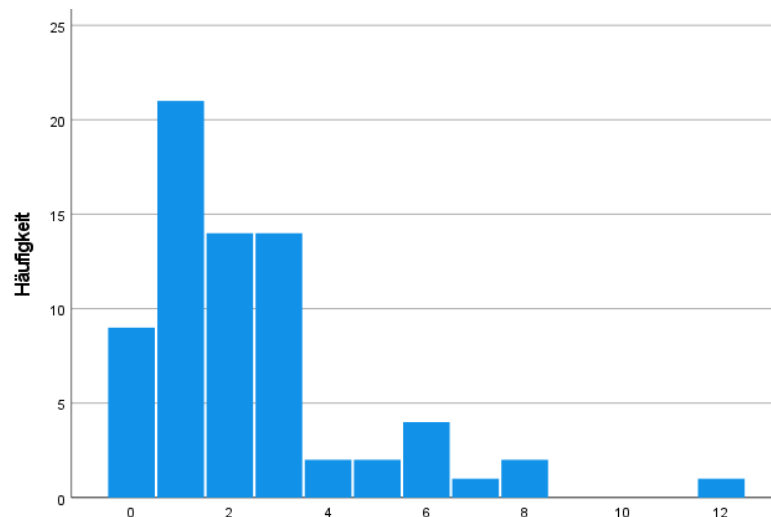


*Abbildung 19: Anzahl der Doppelsysteme nach Geschlecht*

### 3.1.7 Fieberhafte HWIs vor der Cohenplastik

Zahlenmäßige Angaben bezüglich der Anzahl der fieberhaften HWIs vor der operativen Sanierung wurden bei 70 (89,7%) der 78 Patient\*innen gefunden.

Die Zahl der fieberhaften HWIs war im Median 2 mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 12 HWIs (IQR 2). Bei 9 (11,5 %) Patient\*innen gab es keine fieberhaften HWIs vor der Cohenplastik, bei 21 (26,9 %) wurde ein einmaliger fieberhafter HWI dokumentiert. Bei jeweils 14 Patient\*innen (17,9 %) wurden 2 bzw. 3 HWIs berichtet. Jeweils 2 Patient\*innen (2,6 %) hatten 4, 5 oder 8 HWI-Episoden. 4 Patient\*innen (5,1 %) hatten 6 HWIs, jeweils eine Person hatte 7 bzw. 12 Episoden (je 1,3 %) (**Abbildung 20**). Bei weiteren 8 Patient\*innen (10,3 %) wurde keine konkrete Zahl angegeben, sondern lediglich der Begriff „rezidivierende HWIs“ dokumentiert.



*Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der HWI-Anzahl vor der Cohenplastik*

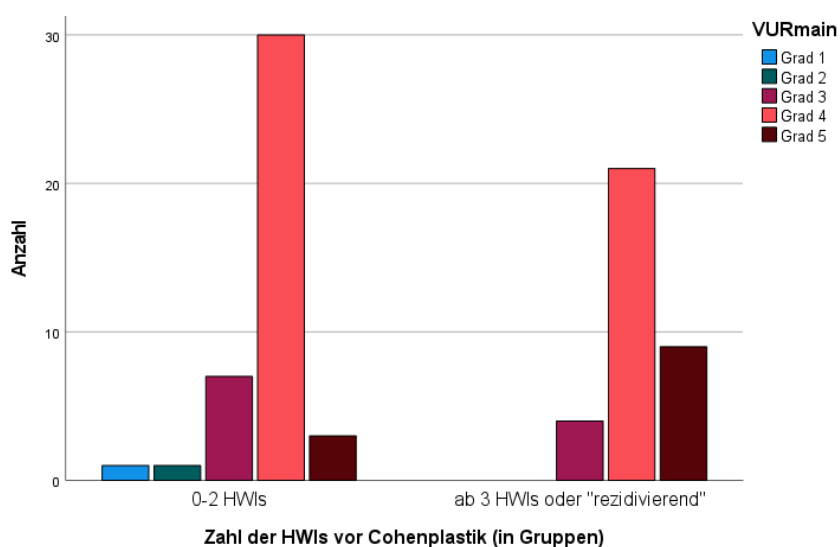
Zur Bildung vergleichbarer Gruppen erfolgte eine dichotome Einteilung der Patient\*innen anhand der dokumentierten HWI-Häufigkeit (**Tabelle 4, Abbildung 21**). Die erste Gruppe umfasste Patient\*innen mit 0 bis 2 HWIs, die zweite Gruppe bestand aus Patient\*innen mit  $\geq 3$  dokumentierten HWIs oder der qualitativen Angabe „rezidivierende“ HWIs. 44 (56,4%) der insgesamt 78 Patient\*innen ließen sich der ersten, 34 (43,6%) der Patient\*innen ließen sich der zweiten Gruppe zuordnen.

**Tabelle 4: HWI-Gruppen und VURmain Kreuztabelle**

			VURmain					
			Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5	Gesamt
Zahl der HWIs vor OP (in Gruppen)	0-2 HWIs	Anzahl	1	1	7	30	3	42
		Anteil von Zahl der HWIs vor OP (in Gruppen)	2,4%	2,4%	16,7%	71,4%	7,1%	100,0%
		Anteil von VURmain %	100,0	100,0%	63,6%	58,8%	25,0%	55,3%
≥3 HWIs oder "rezidivierend"		Anzahl	0	0	4	21	9	34
		Anteil von Zahl der HWIs vor OP (in Gruppen)	0,0%	0,0%	11,8%	61,8%	26,5%	100,0%
		Anteil von VURmain	0,0%	0,0%	36,4%	41,2%	75,0%	44,7%

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den HWI-Gruppen und den jeweiligen VURmain-Graden festgestellt werden (Fisher-Freeman-Halton-Test, Monte-Carlo:  $p=0,109$ ).

Jedoch zeigte sich ein signifikanter linearer Trend zwischen den Gruppen (Test auf linearen Zusammenhang, Monte-Carlo:  $p=0,027$ ).



**Abbildung 21: VURmain-Grade nach HWI-Gruppe**

### 3.1.8 Keime der fieberhaften HWI präoperativ

Bei den zuvor genannten fieberhaften HWIs wurden – sofern mikrobiologische Befunde vorlagen – folgende Erreger in absteigender Häufigkeit nachgewiesen: *Enterococcus* spp. (überwiegend *E. faecalis* und *E. faecium*), gefolgt von *E. coli* (darunter einmal ESBL-, einmal ESBL- und 3MRGN-bildende Stämme) und *Pseudomonas aeruginosa*. Ebenfalls nachgewiesen wurden *Klebsiella* spp. (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *K. aerogenes*, *K. variicola*), *Proteus* spp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, inkl. eines ESBL-bildendem Stammes), *Enterobacter* spp. (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), verschiedene *Streptococcus* spp. (*S. oralis*, *S. gallolyticus*, *S. agalactiae*, *S. viridans*) sowie *Citrobacter* spp. (*C. freundii*, *C. braakii*). Vereinzelt wurden auch *Morganella morganii* und *Staphylococcus* spp. (*S. aureus* sowie koagulase-negative Staphylokokken) isoliert (**Tabelle 5**).

**Tabelle 5:** Keime der präoperativen fieberhaften HWI

		Häufigkeit	Prozent
Keime der fieberhaften HWI präoperativ	<i>Enterococcus</i> spp.	31	29,2
	<i>E. coli</i>	25	23,7
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	13,2
	<i>Klebsiella</i> spp.	11	10,4
	<i>Proteus</i> spp.	7	6,6
	<i>Enterobacter</i> spp.	5	4,7
	<i>Streptococcus</i> spp.	5	4,7
	<i>Citrobacter</i> spp.	4	3,8
	<i>Morganella morganii</i>	2	1,9
	<i>Staphylococcus</i> spp.	2	1,9
	Gesamt	106	100,0

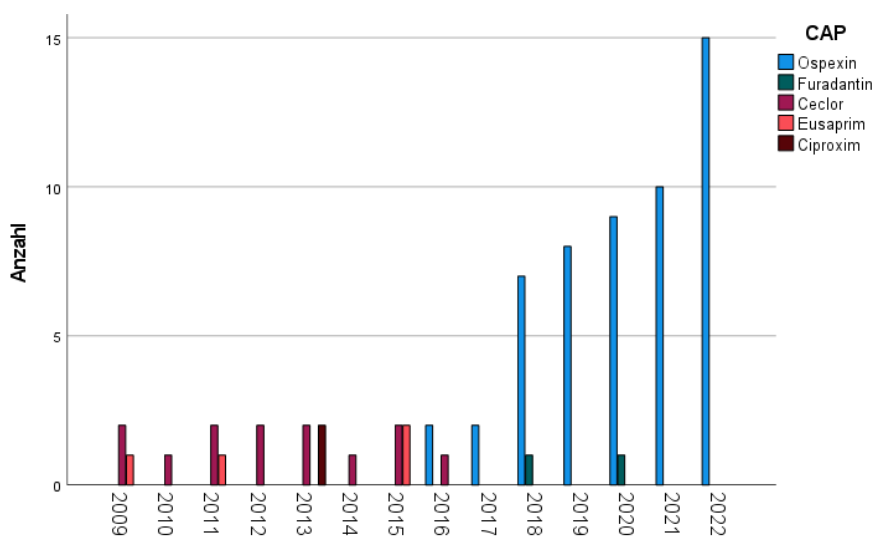
### 3.1.9 Antibiotische Prophylaxe

Im Rahmen der CAP wurden verschiedene Wirkstoffe eingesetzt. Am häufigsten wurde Cefalexin (Ospexin) verabreicht (67,9 %, n=53). Cefaclor (Ceclor) wurde in 16,7 % der Fälle eingesetzt (n=13). Die Kombination aus TMP-SMZ (Eusaprim) wurden in 5,1 % der Fälle dokumentiert (n=4). Nitrofurantoin (Furadantin) und Ciprofloxacin (Ciproxim) kamen jeweils in 2,6 % der Fälle zur Anwendung (n=2). Bei weiteren 5,1% (n=13) gab es nur ungenaue Angaben in der Dokumentation bzw. eine Kombination aus den oben genannten Antibiotika oder ein anderes Antibiotikum zum Einsatz.

Die zeitliche Verteilung der im Rahmen der Antibiotikaprophylaxe eingesetzten Wirkstoffe zeigt eine deutliche Veränderung über den Beobachtungszeitraum von 2009 bis 2022 (**Abbildung 22**).

Während bis einschließlich 2015 vor allem Cefaclor und TMP/SMZ regelmäßig zum Einsatz kamen, zeichnete sich ab dem Jahr 2016 eine zunehmende Fokussierung auf Cefalexin ab.

Ab dem Jahr 2018 war Cefalexin der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff.



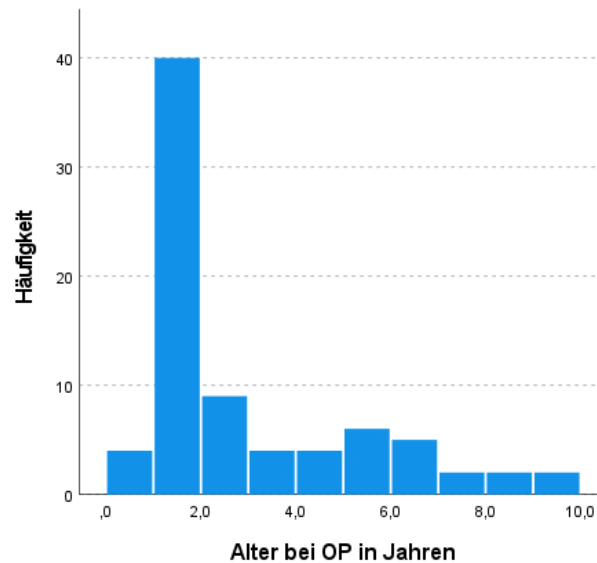
*Abbildung 22: CAP nach Operationsjahr*

Diese Entwicklung wurde durch eine Chi-Quadrat-Analyse bestätigt, welche eine signifikante Veränderung der Antibiotikaverteilung über die Zeit ergab (Pearson-Chi-Quadrat, Monte-Carlo:  $p < 0,001$ ).

## 3.2 Perioperative Datenauswertung

### 3.2.1 Alter bei OP

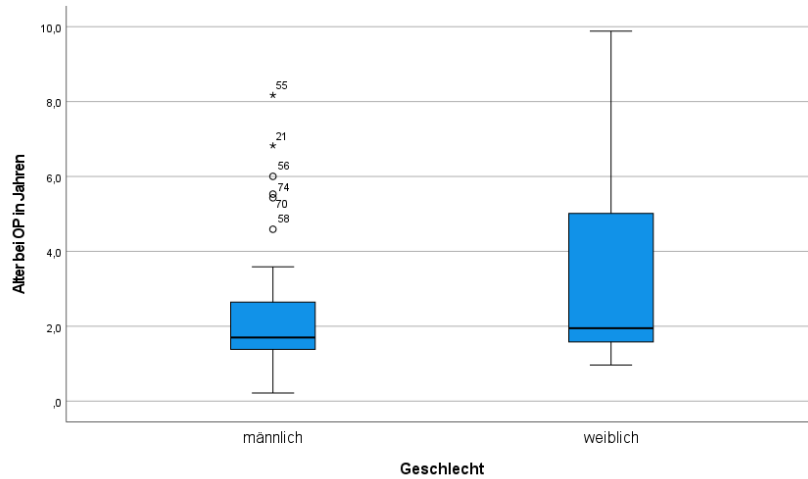
Das Medianalter bei OP unabhängig vom Geschlecht betrug 1,8 Jahre (Spanne 0,2–9,9 Jahre). Es zeigte sich eine Häufung von Patient\*innen bei OP in einem Alter von 1 bis 2 Jahren (**Abbildung 23**).



*Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung des Alters bei OP*

Das Medianalter zum OP-Termin betrug 1,9 Jahre (IQR 3,9 Monate; Spanne 1-9,9 Jahre) bei weiblichen Patientinnen und 1,7 Jahre (IQR 2,8 Monate; Spanne 0,2-8,2 Jahre) bei männlichen Patienten.

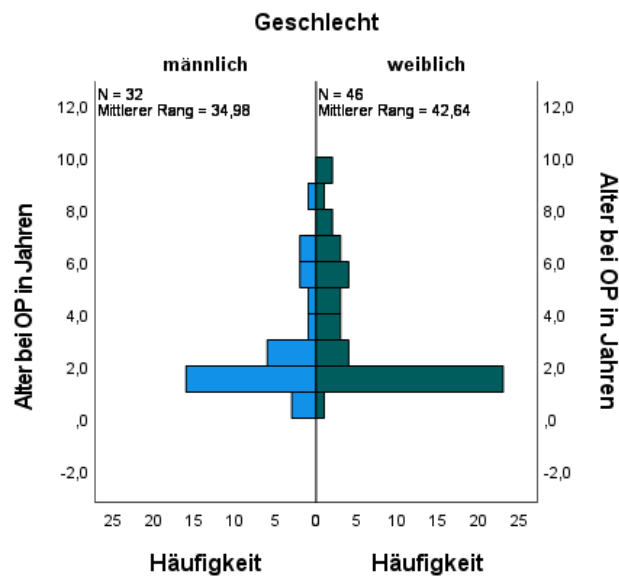
Es wurde ein Durchschnittsalter von  $3,3 \pm 2,5$  Jahren (95%-KI: 2,6-4,1 Jahre) bei weiblichen Patientinnen und von  $2,5 \pm 1,9$  Jahren (95%-KI: 1,8-3,2 Jahre) bei männlichen Patienten ermittelt (**Abbildung 24**).



**Abbildung 24:** Verteilung von Alter bei OP nach Geschlecht

Dieser Altersunterschied zwischen den Geschlechtern war statistisch nicht signifikant (MWU:  $p=0,142$ ) (Abbildung 25).

**Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben**



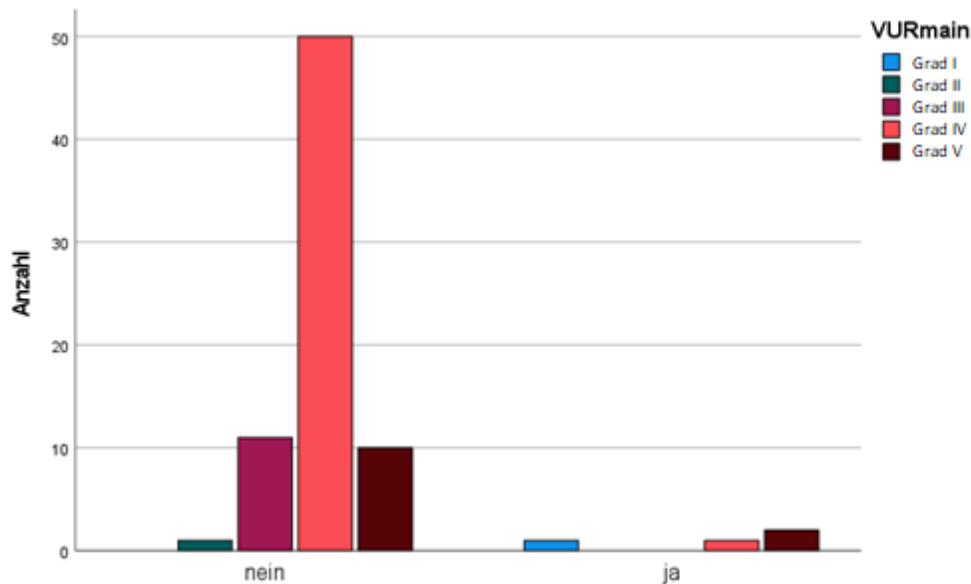
**Abbildung 25:** Altersverteilung bei OP zwischen den Geschlechtern

### 3.2.2 Hendrenplastik

Von den insgesamt 78 Patient\*innen bekamen 4 (5,1%) Patient\*innen wegen ihres Megaureters eine Harnleiterverschmälerung nach Hendren, bei den restlichen 74 (94,9%) Patient\*innen war dieses Verfahren nicht erforderlich.

Unter den 4 Patient\*innen mit Hendrenplastik waren zwei Patient\*innen mit Doppelnierensystem mit jeweils VURmain-Grad I und V, sowie zwei weitere Patienten mit Einzelniere, welche VURmain-Grad IV bzw. V aufwiesen (**Abbildung 26**).

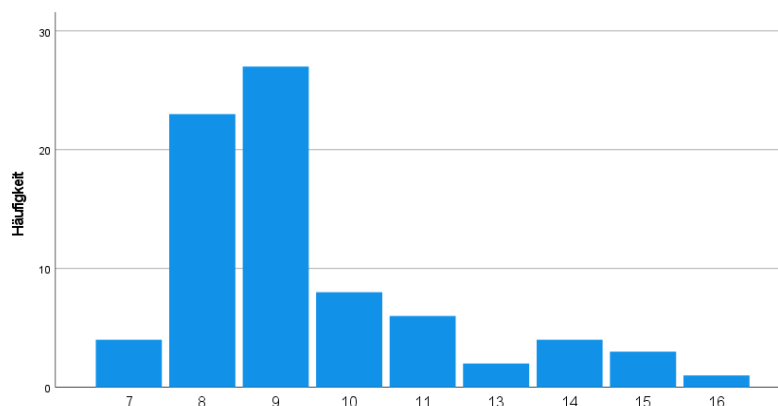
Die Analyse aller Fälle mit bekanntem VUR-Schweregrad ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem VURmain-Grad und der Durchführung einer Hendrenplastik (Fisher-Freeman-Halton, Monte-Carlo:  $p=0,019$ ).



*Abbildung 26: Verteilung der VUR-Schweregrade (VURmain) bei Patient\*innen mit und ohne Hendrenplastik*

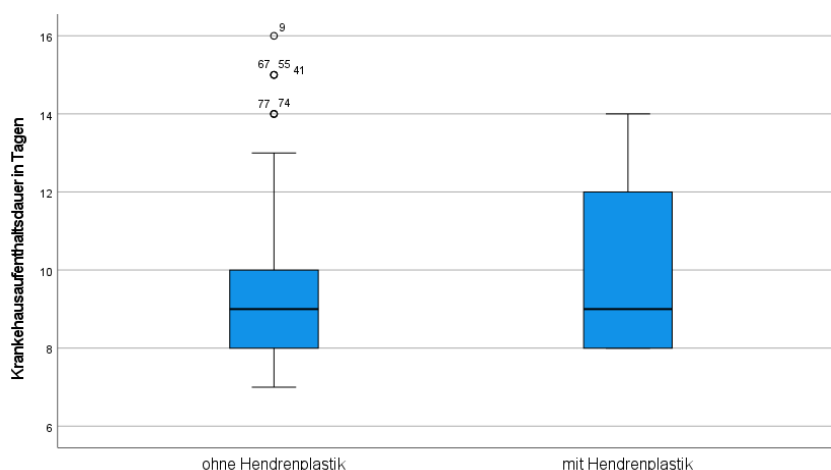
### 3.2.3 Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug im Median 9 Tage (IQR: 8-10 Tage) mit einer Spanne von 7 bis 16 Tagen. Am häufigsten lag die Aufenthaltsdauer bei 9 Tagen (36,6% der Fälle), gefolgt von 8 Tagen (29,5%) und 10 Tagen (10,3%). Längere Aufenthalte über 11 Tage waren seltener und traten nur bei 12,8% der Patient\*innen auf (**Abbildung 27**).



**Abbildung 27:** Häufigkeit der Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen

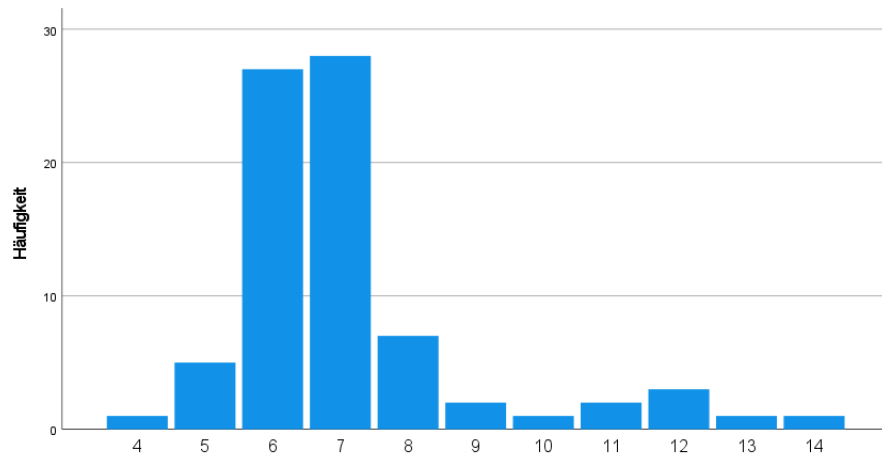
Die Mediane der Krankenhausaufenthaltsdauer unterschieden sich bei einem Wert von 9 Tagen zwischen Patient\*innen mit und ohne Hendrenplastik nicht (**Abbildung 28**). Die IQR betrug in der Gruppe mit Hendrenplastik 5 Tage bei einer Spannweite von 8 bis 14 Tagen. Die Vergleichsgruppe ohne Hendrenplastik wies einen IQR von 2 Tagen und eine Spannweite von 7-16 Tagen auf. Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Hendren-Gruppe (n=4) sind die Ergebnisse rein deskriptiv zu interpretieren.



**Abbildung 28:** Krankenhausaufenthaltsdauer bei Patient\*innen mit und ohne Hendrenplastik

### 3.2.4 Suprapubischer Katheter

Die Verweildauer des suprapubischen Katheters betrug im Median 7 Tage (IQR: 6-7 Tage) mit einer Spanne von 4 bis 14 Tagen. Am häufigsten betrug die Verweildauer 7 Tage (35,9% der Fälle), gefolgt von 6 Tagen (34,6%). Eine Verweildauer von mehr als 8 Tagen war sehr selten, dies kam bei 12,8% der Patient\*innen vor (**Abbildung 29**).



*Abbildung 29: Häufigkeit der Verweildauer der suprapubischen Katheter in Tagen*

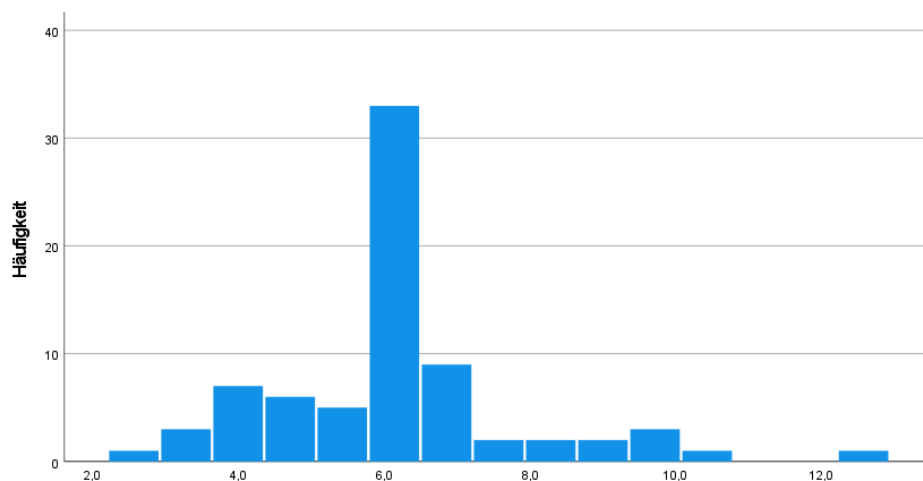
### 3.3 Postoperative Datenauswertung

#### 3.3.1 Doppel-J-Katheter

75 (96,2%) der 78 operierten Patient\*innen wurden mit Doppel-J-Katheter versorgt. Die restlichen 3 Patient\*innen erhielten stattdessen einen transperkutanen Ureterkatheter.

Die drei Patient\*innen mit transperkutanem Ureterkatheter waren drei sehr frühe Fälle der Jahre 2009, 2009 und 2010 und wiesen alle eine Krankenhausaufenthaltsdauer von 14 Tagen, sowie eine Verweildauer des suprapubischen Katheters von 10, 12 und 12 Tagen auf.

Die Entfernung der Doppel-J-Katheter erfolgte im Median nach 6 Wochen (IQR: 1,4 Wochen) mit einem Minimum von 2,6 Wochen und einem Maximum von 12,9 Wochen (Spannweite: 10,3 Wochen) (**Abbildung 30**).

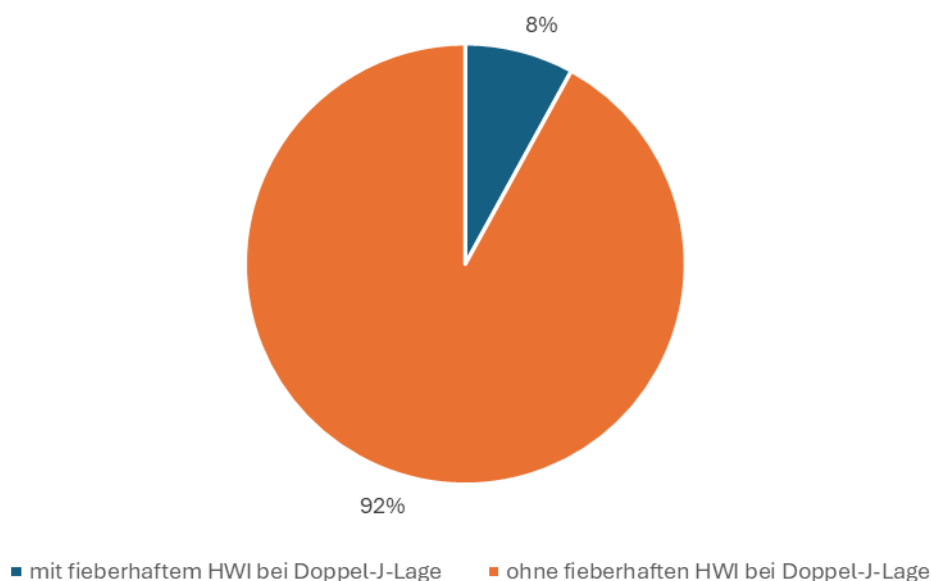


*Abbildung 30: Häufigkeit der Verweildauer der Doppel-J-Katheter*

### 3.3.2 Komplikationen postoperativ

Von den insgesamt 75 Patient\*innen, die mit Doppel-J-Katheter versorgt wurden, kam es bei 6 Fällen (8%) während der Liegezeit zu einem fieberhaften HWI, der eine frühzeitige Katheterentfernung erforderlich machte. Bei den übrigen 69 Patient\*innen (92%) trat während der Katheterliegezeit kein fieberhafter HWI auf (**Abbildung 31**).

Ein mikrobieller Erregernachweis lag nur in drei dieser HWI-Fälle vor: Zweimal wurde *Pseudomonas aeruginosa* und einmal *Klebsiella aerogenes* isoliert.

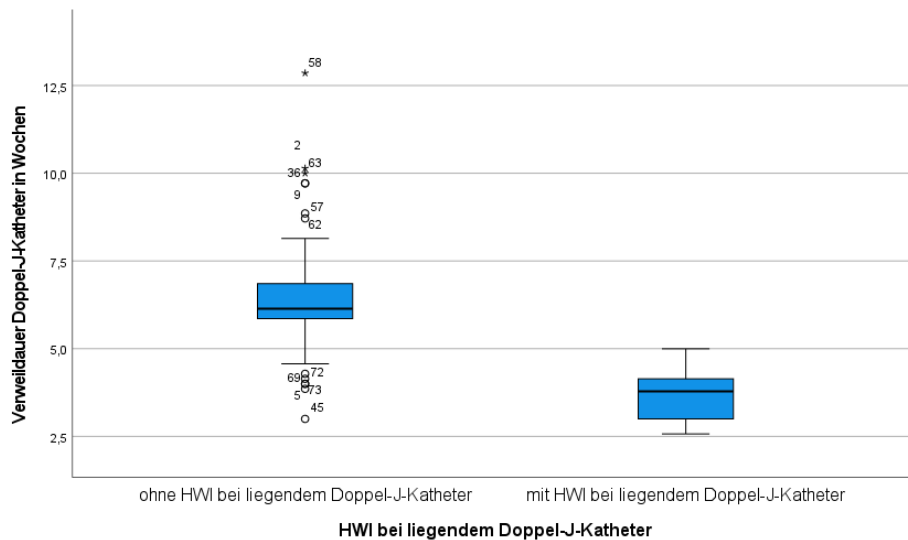


**Abbildung 31:** Fieberhafte HWI bei liegendem Doppel-J-Katheter

Die Liegedauer des Doppel-J-Katheters unterschied sich statistisch signifikant zwischen Patient\*innen mit und ohne fieberhaften HWI während der Liegezeit (MWU:  $p < 0,001$ ).

Bei Patient\*innen ohne fieberhaften HWI bei liegendem Doppel-J-Katheter betrug die Verweildauer im Median 6,1 Wochen (Spannweite 3-12,9 Wochen, IQR 1 Woche).

Demgegenüber lag die mediane Verweildauer bei Patient\*innen mit HWI bei liegendem Doppel-J-Katheter bei 3,8 Wochen (Spannweite 2,6-5 Wochen, IQR 1,5 Wochen) (**Abbildung 32**).

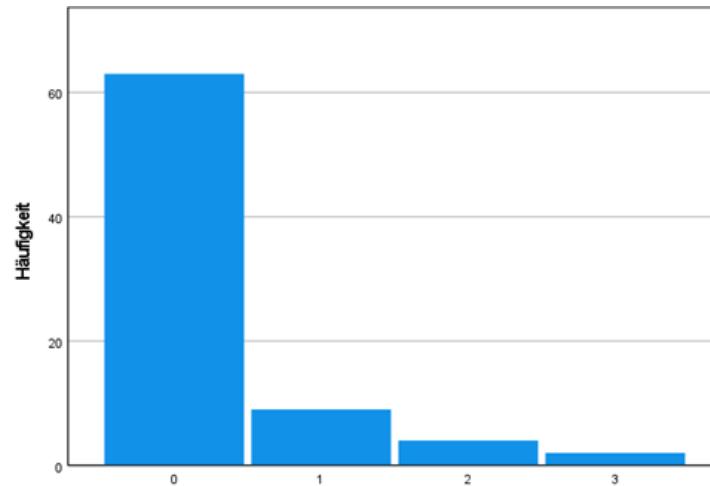


**Abbildung 32:** Verweildauer des Doppel-J-Katheters bei Patient\*innen mit und ohne fieberhaften HWI in Liegezeit

Die Zahl der fieberhaften HWIs nach Doppel-J-Katheter-Entfernung betrug im Median 0 mit einer Spannweite von 0 bis 3. Bei 63 Patient\*innen (80,8%) kam es zu keinem dokumentierten fieberhaften HWI, bei 9 Patient\*innen (11,5%) kam es zu einmaligem, bei 4 Patient\*innen (5,1%) zu zweimaligem und bei 2 Patient\*innen zu dreimaligem Auftreten von fieberhaften HWIs in der gesamten Follow-Up-Zeit (**Tabelle 6, Abbildung 33**).

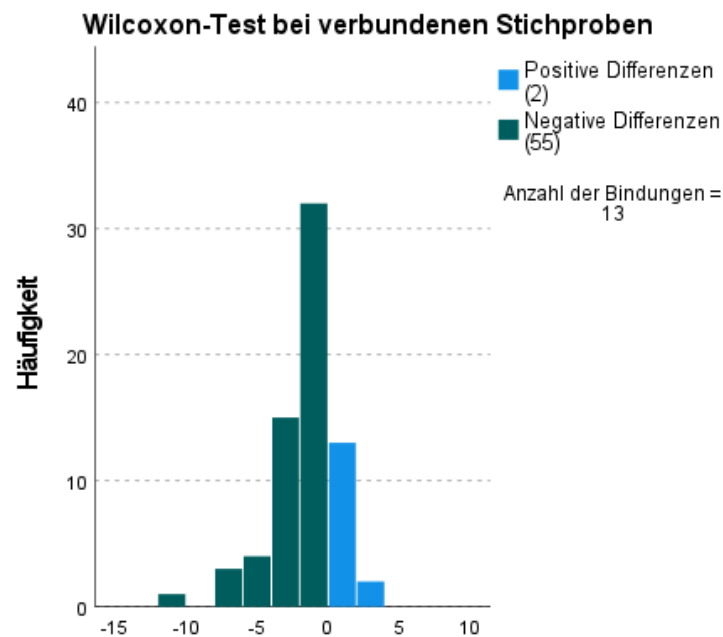
**Tabelle 6:** Häufigkeitsverteilung der postoperativen fieberhaften HWI

		Häufigkeit	Prozent
Anzahl postoperativer fieberhafter HWIs	0	63	80,8
	1	9	11,5
	2	4	5,1
	3	2	2,6
	Gesamt	78	100,0



**Abbildung 33:** Häufigkeit postoperativer febrilhafter HWI

Im Vergleich der Anzahl febrilhafter HWIs vor und nach Durchführung der Cohenplastik zeigte sich ein hochsignifikanter Rückgang postoperativer HWIs zur präoperativen Situation (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test:  $p < 0,001$ ) (**Abbildung 34**). Fälle ohne gültige Angabe zur präoperativen HWI-Anzahl wurden hierbei ausgeschlossen ( $n=70$ ).



**Abbildung 34:** Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test mit Vergleich der Anzahl präoperativer zu postoperativer HWIs

Bei diesen HWIs wurden bei dokumentierter mikrobiologischer Diagnostik überwiegend *E. coli*, weiters auch *Enterococcus* spp. und *Klebsiella pneumoniae* isoliert (**Tabelle 7**).

**Table 7: Keime der fieberhaften HWI postoperativ**

		Häufigkeit	Prozent
Keime der fieberhaften HWI postoperativ	<i>E. coli</i>	8	66,7
	<i>Enterococcus spp.</i>	2	16,7
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	16,7
	Gesamt	12	100,0

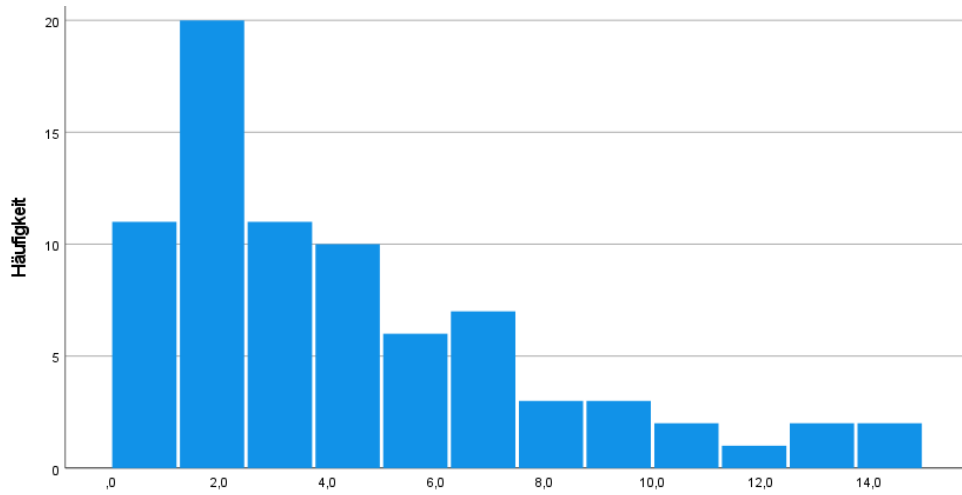
Abgesehen von den genannten fieberhaften HWIs im postoperativen Verlauf traten nach Cohenplastik nur vereinzelt dokumentierte Komplikationen auf.

Einmal kam es zu einer ambulanten Vorstellung aufgrund von Blasenkrämpfen bei liegendem Doppel-J-Katheter. Einmalig trat ein postrenales Nierenversagen infolge einer postoperativen Schwellung des gesunden Ureterostiums auf, das das vorübergehende Einlegen eines Doppel-J-Katheters erforderlich machte.

Es wurden wiederholt Beschwerden im Rahmen einer BBD dokumentiert (u.a. Obstipation), welche jedoch im Rahmen der Grunderkrankung und nicht primär als Komplikation der Cohenplastik zu werten sind.

### 3.3.3 Follow-Up-Zeit

Der Median der Follow-Up-Zeit der Patient\*innen betrug 3,6 Jahre, mit einem Interquartilsabstand von 5 Jahren. Die Spannweite reichte von 0,1 bis 14,5 Jahre (Abbildung 35).



*Abbildung 35: Häufigkeit der Follow-Up-Zeit in Jahren*

## 4 Diskussion

### 4.1 Antworten auf die Forschungsfragen und Vergleich mit Literatur

#### 4.1.1 Forschungsfragen zu den präoperativen Daten

In der Studienkohorte waren 41% der Patient\*innen männlich und 59% weiblich. Das Medianalter bei Erstvorstellung lag bei 4,8 Monaten, die Mehrheit wurde innerhalb der ersten 10 Lebensmonate vorstellig.

Mädchen wurden signifikant später vorstellig als Jungen (Median: 10,2 Monate ggü. 2,5 Monate).

Ein VUR wurde bei männlichen Patienten signifikant häufiger bereits im Rahmen einer pränatal diagnostizierten Hydronephrose festgestellt (40,6 % vs. 19,6 %). Auch eine retrospektive Studie des Ankara University Children's Hospital aus dem Jahr 2020 u.a. zur VUR-Charakteristik zeigte, dass die Diagnose bei männlichen Patienten signifikant häufiger auf eine pränatal nachgewiesene Hydronephrose zurückzuführen war als bei weiblichen (25,6 % vs. 3,5 %) [56].

Diese Befunde können als Verdeutlichung der bekannten Tendenz gewertet werden: Ein VUR wird bei Jungen häufiger frühzeitig, insbesondere pränatal oder in den ersten zwei Lebensjahren, diagnostiziert, während bei Mädchen die Diagnose häufig erst später im Rahmen der Abklärung rezidivierender HWIs erfolgt [8].

Bei 42,3% der Patient\*innen lag ein linksseitiger VUR, bei 21,8% ein rechtsseitiger, und bei 35,9% ein beidseitiger VUR vor.

Bei 28,2% der Patient\*innen lag ein Doppelsystem der Ureteren vor, wobei kein geschlechterspezifischer Unterschied feststellbar war.

In einer koreanischen Studie von 2019 zur Ureterduplikaturen bei Kindern zeigte sich wie in der Literatur beschrieben eine höhere Prävalenz dieser bei Mädchen. Die enge Verbindung zu VUR wird ebenso durch eine VUR-Häufigkeit von 65 % bei Kindern mit duplizierten Uretersystemen unterstrichen [57].

Sowohl seitengetreunt als auch insgesamt zeigte sich ein VUR-Grad IV am häufigsten sowie im Median, gefolgt von Grad III und V. Niedriggradige VUR wurden nur selten mittels Cohenplastik therapiert.

Ein geschlechterspezifischer Unterschied in der Verteilung der VUR-Schweregrade war nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse spiegeln die leitliniengerechte Anwendung der Cohenplastik als VUR-Therapie wider: gemäß den Empfehlungen der EAU ist eine operative Therapie insbesondere bei symptomatischen hochgradigem VUR indiziert, was sich so in der Kohorte zeigt [16].

Ein primärer Therapieversuch mittels Ureterostienunterspritzung wurde bei 19,2% der Patient\*innen dokumentiert. Der persistierende VUR entsprach bei 80% dieser Fälle einem Schweregrad IV. Dieses Ergebnis lässt sich als Hinweis auf die abnehmende Erfolgsrate der endoskopischen Therapie bei ansteigendem VUR-Grad interpretieren [16].

Die Anzahl der fieberhaften HWIs präoperativ betrug bei den Fällen mit konkreter Angabe im Median 2 Episoden pro Patient\*in.

Unter Einbezug vager anamnestischer Angaben zeigte sich, dass 55,3% der Patient\*innen maximal zwei HWI-Episoden (0-2) berichteten, während bei 44,7% entweder drei oder mehr Episoden oder die Angabe „rezidivierende HWIs“ dokumentiert war.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl fieberhafter HWIs und dem VUR-Grad konnte nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch ein signifikanter linearer Trend, der auf eine tendenzielle Zunahme der HWI-Frequenz mit steigendem VUR-Grad hinweist.

Im mikrobiologischen Keimnachweis zeigte sich ein breites Spektrum an Bakterien im infizierten Harn. Am häufigsten nachgewiesen wurden Enterokokken (29,2%) und *E. coli* (23,7%). Weitere häufige Keime waren *Pseudomonas*-, *Klebsiella*- sowie *Proteus*-Spezies, die typisch mit komplizierten HWIs assoziiert sind [14]. In drei Fällen wurden multiresistente Erreger nachgewiesen.

Zwischen 2009 und 2015 wurden zur CAP vorwiegend Cefaclor und TMP/SMZ eingesetzt.

Seit 2016 wird überwiegend Cefalexin verabreicht. Diese Veränderung beruht auf den jährlich vom Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin durchgeführten Auswertungen der Antibiogramme. Die darauf basierenden Resistenzberichte dienen als Grundlage für die Auswahl der antimikrobiellen Therapie.

### 4.1.2 Forschungsfragen zu den perioperativen Daten

Das mediane Operationsalter der Studienpopulation betrug geschlechtsunabhängig 1,8 Jahre, Mädchen wurden im Median von 1,9 Jahren und Jungen im Median von 1,7 Jahren operiert. Das Durchschnittsalter der Mädchen betrug 3,3 Jahre im Vergleich zu 1,5 Jahren bei den Jungen. Der Altersunterschied zwischen den Geschlechtern erwies sich jedoch als nicht signifikant.

In einer retrospektiven Studie am Universitätsklinikum Dresden wurden zwischen 2010 und 2022 insgesamt 224 Kinder mit VUR operiert. Das mittlere Alter betrug 3,9 Jahre (Spanne: 1 Monat–17,6 Jahre) [58].

Bei 5,1% der Patient\*innen erfolgte eine zusätzliche Harnleiterverschmälerung nach Hendren aufgrund eines Megaureters. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen VUR-Grad und Durchführung einer Hendrenplastik festgestellt.

Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug im Median 9 Tage mit einer breiten Streuung von 7 bis 16 Tagen. Ein Zusammenhang zwischen Aufenthaltsdauer und Durchführung der Hendren-Plastik konnte nicht festgestellt werden.

Die Verweildauer der suprapubischen Katheter betrug im Median 7 Tage mit einer Spanne von 4 bis 14 Tagen.

Im Universitätsklinikum Dresden lag die mittlere Aufenthaltsdauer bei Kindern mit offener Cohen-Plastik (n = 39) bei vergleichbaren 7,9 Tagen und einer mittleren Liegedauer des suprapubischen Blasenkatheters von 7,2 Tagen [58].

### 4.1.3 Forschungsfragen zu den postoperativen Daten

96,2% der Patient\*innen wurden mit Doppel-J-Kathetern, die übrigen 3,8% der Patient\*innen mit perkutanen Ureterkathetern versorgt. Die Verweildauer der Doppel-J-Kathetern betrug im Median 6 Wochen.

Die am häufigsten aufgetretene postoperative Komplikation war der bei liegendem Doppel-J-Katheter auftretende fieberhafte HWI, welcher eine frühzeitige Entfernung desselben indizierte. Dies kam bei 8% der Patient\*innen mit Doppel-J-Katheter vor. In zwei dieser HWI-Fälle wurden *Pseudomonas aeruginosa* und in einem Fall *Klebsiella aerogenes* isoliert.

Die Doppel-J-Katheter-Liegedauer unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne HWI bei liegendem Doppel-J-Katheter. Diese betrug ohne Infekt im Median 6,1 Wochen im Gegensatz zu 3,8 Wochen bei Patient\*innen mit HWI während der Liegezeit.

Im Median betrug die Zahl der HWIs nach Doppel-J-Katheter-Entfernung 0 Infekte bei einer medianen Follow-Up-Zeit von 3,6 Jahren.

Es wurden bei 80,8% der Patient\*innen keine weiteren HWIs dokumentiert, bei 11,5% der Patient\*innen kam es zu einem dokumentierten HWI, bei 5,1% der Patient\*innen wurden zwei und bei 2,6% der Patient\*innen drei dokumentierte HWIs verzeichnet.

Im Vergleich zur präoperativen Situation zeigte sich nach Durchführung der Cohenplastik ein hochsignifikanter Rückgang der Zahl der fieberhaften HWIs.

Unter den mikrobiologisch diagnostizierten Keimen postoperativ zeigten sich mit 66,7% überwiegend *E.coli*, gefolgt von je 16,7% *Enterococcus* spp. und *Klebsiella pneumoniae*.

Weiters dokumentierte Komplikationen waren selten und reversibel. Es kam zur einmaligen ambulanten Vorstellung aufgrund von Blasenkrämpfen bei liegendem Doppel-J-Katheter, sowie einmaliger Vorstellung wegen postoperativer Schwellung des gesunden Ureterostiums (vorübergehende Einlage eines Doppel-J-Katheters).

Auch in der am Universitätsklinikum Dresden durchgeführten Studie zeigte sich eine insgesamt niedrige Komplikationsrate nach offener Cohenplastik. Auf die Verwendung von JJ-Kathetern wurde vollständig verzichtet. Bei den 39 Patient\*innen traten jeweils eine Harnparavasation sowie eine postoperative Hydronephrose auf, die mittels vorübergehender perkutaner Ureterostomie behandelt werden konnte [58].

Eine retrospektive US-amerikanische Datenanalyse aus dem Jahr 2016 mit 1.016 offen durchgeführten Ureterreimplantationen zeigte eine Komplikationsrate von 6,6%. Zu den dort berichteten Komplikationen zählten vor allem HWIs, Wundinfektionen, Harnverhalt, Fieber unklarer Genese, Blutungen sowie Rehospitalisierungen [53].

Zusammenfassend kann von einem günstigen klinischen Outcome der Cohenplastik der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie Graz berichtet werden. Sowohl der hochsignifikante Rückgang der fieberhaften HWIs als auch die seltenen stets reversiblen postoperativen Komplikationen zeigen die geringe Morbidität der in dieser Studie beschriebenen Therapiemethode.

Ergänzend sei jedoch auf die allgemeine operationsassoziierte Belastung, sowie den Krankenhausaufenthalt und die damit verbundene Belastung der Kinder sowie ihrer Familien hingewiesen.

## 4.2 Kritische Reflexion

Die in dieser Arbeit gewählten Studiencharakteristika sind mit methodischen Limitationen verbunden, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns lässt sich die Entstehung von Bias nicht vollständig vermeiden.

Insbesondere besteht das Risiko eines Selektionsbias, da die Studienpopulation nicht zufällig ausgewählt wurde. Informationsbias können durch fehlerhafte, unvollständige oder ungenaue Dokumentation entstanden sein – ein Umstand, der in dieser retrospektiven Analyse nicht nachträglich korrigierbar ist. So könnten z.B. HWIs oder andere Komplikationen in der Anamnese unvollständig erfasst worden sein und in der statistischen Auswertung fehlen.

Darüber hinaus sind Recall Bias möglich, insbesondere durch den zeitlichen Abstand zwischen den Kontrolluntersuchungen.

Ebenso können unerkannte Confounder die beobachteten Zusammenhänge verzerren, da sich nicht alle potenziell einflussnehmenden Variablen vollständig erfassen und kontrollieren lassen.

Durch den retrospektiven Charakter sowie die deskriptiv-explorative Auswertung sind die identifizierten Zusammenhänge als assoziativ, nicht jedoch kausal zu interpretieren.

Die unizentrische Durchführung der Studie, das Fehlen einer vergleichbaren Kontrollgruppe (z.B. mit alternativem Therapieverfahren) sowie der Mangel an vergleichbaren Studien in der Literatur schränken die Übertragbarkeit der Ergebnisse zusätzlich ein.

Eine weitere Limitation ist das Fehlen einer standardisierten Follow-Up-Bildgebung des Harntrakts – insbesondere der Nieren. Dadurch ist die Evaluierung der VUR-Persistenz sowie möglicher Nierenschäden nur auf klinischer, nicht jedoch auf morphologisch-radiologischer Ebene möglich.

Der aktuelle Stand der VUR-Diagnostik und -Therapie ist durch eine Vielzahl unterschiedlicher Herangehensweisen geprägt. Verschiedene Fachgesellschaften und Forschungsgruppen vertreten teils divergierende Empfehlungen, was zu einem uneinheitlichen diagnostischen und therapeutischen Vorgehen führt.

Bereits im Bereich der operativen Sanierung existieren - wie zuvor dargestellt – zahlreiche Verfahren, ob intra-, extravasikal oder kombiniert, offen chirurgisch oder minimalinvasiv bzw. roboterassistiert. Diese Vielfalt spiegelt einerseits den technischen Fortschritt wider, erschwert jedoch andererseits die Standardisierung der Therapieentscheidung.

Die vielfach vertretene Annahme, dass eine reine Symptomkontrolle (durch die Vermeidung von HWIs und Pyelonephritiden) ausreiche, um das Fortschreiten der Erkrankung sowie die Entwicklung von Nierenschäden bei VUR zu verhindern, bedarf einer kritischen wissenschaftlichen Neubewertung. Eine signifikante Verhinderung von Nierenschädigungen unter CAP konnte bislang nicht nachgewiesen werden [20,42]. Ebenso fehlt der evidenzbasierte Nachweis dafür, dass durch die operative VUR-Korrektur eine Reduktion der Parenchymschäden erzielt werden kann [40]. Dies legt nahe, dass ein erheblicher Anteil der beobachteten Nierenschäden möglicherweise bereits kongenital determinierten sein könnte.

Diese Aspekte sollten zukünftig verstärkt in therapeutische Überlegungen einbezogen werden. Ziel zukünftiger Forschung könnte es sein, vorhandene Daten weiter zu bündeln, Leitlinien zu harmonisieren und ein standardisiertes, evidenzbasiertes Behandlungsschema international zu etablieren. Dieses sollte eine individuell angepasste, risiko- und bedürfnisorientierte Therapieentscheidung ermöglichen – mit übergeordnetem Ziel, die kindgerechte nachweislich wirksame Versorgung von Patient\*innen mit VUR zu optimieren.

### **4.3 Conclusio**

Wie mit dieser Arbeit verdeutlicht wurde, ist der VUR, dessen Entstehung, Diagnostik und Therapie ein vielfältiges Thema. Die Cohenplastik stellt als chirurgische Therapieoption mit sehr gutem Outcome einen wichtigen Grundpfeiler der Therapie dieser Erkrankung dar. Mit dieser Arbeit konnten die an der Universitätsklinikum für Kinder- und Jugendchirurgie der Medizinischen Universität Graz mit Cohenplastik behandelten Fälle sowohl im präoperativen als auch im perioperativen und postoperativen Verlauf beleuchtet und evaluiert werden. Insgesamt konnte ein weit umfassendes Bild dieser Patient\*innengruppe, ihres Krankheitsverlaufs und des günstigen Therapieoutcomes gezeichnet werden. Dies soll als Grundlage der Weiterentwicklung der Diagnostik- und Therapiestrategien des VUR dienen.

Das in dieser Arbeit gewonnene Wissen könnte als Grundlage einer weiteren Diplomarbeit dienen, welche mit prospektivem Charakter noch umfassender und detaillierter auf die Thematik eingehen könnte.

## Literaturverzeichnis

1. Beetz R, Stein R, Stehr M. Vesikoureteraler Reflux. In: Stein R, Weber LT, Younsi N, Zahn K, Stehr M, editors. *Die Kinder- und Jugendurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2023. p. 199–217. doi: 10.1007/978-3-662-63275-8\_14.
2. Pohl M, Fritsch H, Oswald J. Embryologie des Urogenitaltrakts. In: Stein R, Weber LT, Younsi N, Zahn K, Stehr M, editors. *Die Kinder- und Jugendurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2023. p. 3–16. doi: 10.1007/978-3-662-63275-8\_1.
3. Sadler TW. Taschenlehrbuch Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 12. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014. p. 330–345.
4. Liaw A, Cunha GR, Shen J, Cao M, Liu G, Sinclair A, et al. Development of the human bladder and ureterovesical junction. *Differentiation*. 2018 Sep-Oct;103:66–73. doi: 10.1016/j.diff.2018.08.004. PMID: 30236462.
5. Nino F, Ilari M, Noviello C, Santoro L, Räscht IM, Martino A, et al. Genetics of vesicoureteral reflux. *Curr Genomics*. 2016 Feb;17(1):70–79. doi: 10.2174/1389202916666151014223507. PMID: 27013925.
6. Gasser T. Wichtige Anomalien der Urogenitalorgane. In: *Basiswissen Urologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 29–48. doi:10.1007/978-3-642-21135-5\_3.
7. Garin EH. Primary vesicoureteral reflux; what have we learnt from the recently published randomized, controlled trials? *Pediatr Nephrol*. 2019 Sep;34(9):1513–1519. doi: 10.1007/s00467-018-4045-9. PMID: 30132079.
8. Puri P, Friedmacher F, Farrugia MK, Sharma S, Esposito C, Mattoo TK. Primary vesicoureteral reflux. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Oct 10;10(1):75. doi: 10.1038/s41572-024-00560-8. PMID: 39389958.
9. Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol*. 2007 Jun;22(6):788–797. doi: 10.1007/s00467-006-0390-1. PMID: 17216254.
10. Mendelsohn C. Using mouse models to understand normal and abnormal urogenital tract development. *Organogenesis*. 2009;5(1):306–314.
11. Weigert C. Über einige Bildungsfehler der Ureteren. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1877;70:490–501. doi: 10.1007/BF01935232.
12. Meyer R. Zur Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Ureterverdoppelung. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1907;87:408.

13. van Eerde AM, Meutgeert MH, de Jong TPVM, Giltay JC. Vesico-ureteral reflux in children with prenatally detected hydronephrosis: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2007 Apr;29(4):463–469.
14. Beetz R, Stein R, Rolle U. Harnwegsinfektionen: Diagnose, Therapie und Prophylaxe. In: Stein R, Weber LT, Younsi N, Zahn K, Stehr M, editors. *Die Kinder- und Jugendurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2023. p.97–115. doi: 10.1007/978-3-662-63275-8\_8.
15. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1659–1668. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30676-0. PMID: 32446408.
16. Radmayr C, Bogaert G, Bujons A, Burgu B, Castagnetti M, 't Hoen LA, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 26]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology/chapter/the-guideline>.
17. Arant BS Jr. Medical management of mild and moderate vesicoureteral reflux: followup studies of infants and young children. A preliminary report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Urol*. 1992 Nov;148(5 Pt 2):1683–1687. doi: 10.1016/s0022-5347(17)37002-7. PMID: 1433588.
18. Tamminen-Möbius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppänen U, Sixt R. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol*. 1992 Nov;148(5 Pt 2):1662–1666. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36997-5. PMID: 1433584.
19. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2008 Jun;121(6):e1489–e1494. doi: 10.1542/peds.2007-2652. PMID: 18490378.
20. RIVUR Trial Investigators, Hoberman A, Greenfield SP, et al. Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2014 Jun 19;370(25):2367–2376. doi: 10.1056/NEJMoa1401811. PMID: 24795142.
21. Mentzel HJ, John-Kroegel U, Rösch W, Szavay P. Kinderuroradiologische Diagnostik. In: Stein R, Weber LT, Younsi N, Zahn K, Stehr M, editors. *Die Kinder- und Jugendurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2023. p. 37–52. doi: 10.1007/978-3-662-63275-8\_3.

22. Carlucci M, Damasio MB, Parodi S, et al. Does the distal ureteral diameter ratio (UDR) matter in the surgical management of vesicoureteral reflux in children? *Pediatr Surg Int.* 2023 Aug 17;39(1):249. doi: 10.1007/s00383-023-05535-6. PMID: 37589822.
23. Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol.* 2008 Jan;38(1):54–63; quiz 126–127. doi: 10.1007/s00247-007-0528-8. PMID: 17639371.
24. Waginger M, Mentzel HJ. Diagnosis of vesicoureterorenal reflux: pro ceVUS. *Aktuelle Urol.* 2020;51:145–150
25. Sauerbeck J, Pfluger T, Stein R, Luithle T, Lange-Sperandio B. Nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik. In: Stein R, Weber LT, Younsi N, Zahn K, Stehr M, editors. *Die Kinder- und Jugendurologie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2023. p. 53–64. doi: 10.1007/978-3-662-63275-8\_4.
26. Schröder A, van Husen M, Stehr M. Funktionsdiagnostik unterer Harntrakt. In: Stein R, Weber LT, Younsi N, Zahn K, Stehr M, editors. *Die Kinder- und Jugendurologie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2023. p. 65–73. doi: 10.1007/978-3-662-63275-8\_5.
27. Gnech M, t Hoen L, Zachou A, et al. Update and Summary of the European Association of Urology/European Society of Paediatric Urology Paediatric Guidelines on Vesicoureteral Reflux in Children. *Eur Urol.* 2024;85(5):433–442. doi: 10.1016/j.eururo.2023.12.005.
28. Lertdumrongluk K, Lertdumrongluk P. Predictive score for vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Int J Urol.* 2021; doi: 10.1111/iju.14515.
29. Quirino IG, Silva JM, Diniz JS, et al. Combined use of late phase dimercapto-succinic acid renal scintigraphy and ultrasound as first line screening after urinary tract infection in children. *J Urol.* 2011 Jan;185(1):258–263. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.029. PMID: 21074813.
30. Hansson S, Dhamey M, Sigström O, et al. Dimercapto-succinic acid scintigraphy instead of voiding cystourethrography for infants with urinary tract infection. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):1071–1073; discussion 1073–1074. doi: 10.1097/01.ju.0000135337.71154.60. PMID: 15311040.
31. Herz D, Merguerian P, McQuiston L, Danielson C, Gheen M, Brenfleck L. 5-year prospective results of dimercapto-succinic acid imaging in children with febrile urinary

- tract infection: proof that the top-down approach works. *J Urol*. 2010 Oct;184(4 Suppl):1703–1709. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.050. PMID: 20728131.
32. Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):581–584, 584.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.008. PMID: 18035134.
33. Wang HH, Cahill D, Panagides J, Logvinenko T, Nelson C. Top-down versus bottom-up approach in children presenting with urinary tract infection: comparative effectiveness analysis using RIVUR and CUTIE data. *J Urol*. 2021;206(4):1284–1290. doi: 10.1016/j.juro.2021.04.064.
34. Shaikh N, Spingarn RB, Hum SW. Dimercaptosuccinic acid scan or ultrasound in screening for vesicoureteral reflux among children with urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(7):CD010657.
35. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS Jr, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol*. 2010;184(4):1145–1151. doi: 10.1016/j.juro.2010.05.066. Erratum in: *J Urol*. 2011 Jan;185(1):365. PMID: 20650494.
36. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1):e20152982. doi: 10.1542/peds.2015-2982. PMID: 26647376.
37. Meena J, Mathew G, Hari P, Sinha A, Bagga A. Prevalence of bladder and bowel dysfunction in toilet-trained children with urinary tract infection and/or primary vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2020 Mar 31;8:84. doi: 10.3389/fped.2020.00084. PMID: 32300575.
38. Grabitz C, Melk A. Arterielle Hypertonie bei pädiatrischen Nierenerkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2024;172(11):960–968. doi:10.1007/s00112-024-02058-9.
39. Chan JY, Khondker A, Lee MJ, et al. The role of circumcision in preventing urinary tract infections in children with antenatal hydronephrosis: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Urol*. 2023;19(6):766–777. doi:10.1016/j.jpuro.2023.08.016.
40. Williams G, Hodson EM, Craig JC. Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(2019):CD001532. doi:10.1002/14651858.CD001532.pub5.

41. Morello W, Baskin E, Jankauskiene A, et al. Antibiotic prophylaxis in infants with grade III, IV, or V vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*. 2023;389:987–997. doi:10.1056/NEJMoa2303566.
42. Wang HH, Gbadegesin RA, Foreman JW, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux: systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2015 Mar;193(3):963–969. doi:10.1016/j.juro.2014.08.112.
43. de Bessa J Jr, de Carvalho Mrad FC, Mendes EF, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol*. 2015;193(5):1772–1777.
44. Wang ZT, Wehbi E, Alam Y, Khoury A. A reanalysis of the RIVUR trial using a risk classification system. *J Urol*. 2018 Jun;199(6):1608–1614. doi: 10.1016/j.juro.2017.11.080. PMID: 29198997.
45. Anraku T, Obara K, Tasaki M, Tomita Y. Retrospective analysis to determine the optimal timing to discontinue continuous antibiotic prophylaxis in patients with primary vesicoureteral reflux. *Urol Int*. 2019;102(4):462–467. doi: 10.1159/000497312. PMID: 30917379.
46. Nadkarni MD, Mattoo TK, Gravens-Mueller L, et al. Laboratory findings after urinary tract infection and antimicrobial prophylaxis in children with vesicoureteral reflux. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020 Mar;59(3):259–265. doi: 10.1177/0009922819898185. PMID: 31888378.
47. Morello W, D'Amico F, Serafinelli J, et al. Low-dose antibiotic prophylaxis induces rapid modifications of the gut microbiota in infants with vesicoureteral reflux. *Front Pediatr*. 2021 Jun 17;9:674716. doi: 10.3389/fped.2021.674716. PMID: 34222145.
48. Elder JS, Diaz M, Caldamone AA, et al. Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):716–722. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00210-7. PMID: 16407037.
49. Han DS, Cambareri G, Alagiri M, Chiang G. Reflux timing is a predictor of successful endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *Urology*. 2019 Feb;124:237–240. doi: 10.1016/j.urology.2018.09.034. PMID: 30385258.
50. Warchoń S, Krzemień G, Szmigielska A, et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantris): 5-years of

- prospective follow-up. *Cent European J Urol.* 2017;70(3):314–319. doi: 10.5173/ceju.2017.1226. PMID: 29104797.
51. Neeman BB, Kocherov S, Jaber J, Farkas A, Bondarenko S, Chertin B. Long term results of non-refluxing ureteral reimplantation in the pediatric population. *Pediatr Surg Int.* 2023 Apr 10;39(1):173. doi: 10.1007/s00383-023-05466-2. PMID: 37036524.
52. Nelson CP, Hubert KC, Kokorowski PJ, et al. Long-term incidence of urinary tract infection after ureteral reimplantation for primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2013 Feb;9(1):92–98. doi: 10.1016/j.jpuro.2011.12.009. PMID: 22261484.
53. Kurtz MP, Leow JJ, Varda BK, et al. Robotic versus open pediatric ureteral reimplantation: Costs and complications from a nationwide sample. *J Pediatr Urol.* 2016 Dec;12(6):408.e1–408.e6. doi: 10.1016/j.jpuro.2016.06.016. PMID: 27593917.
54. Silay MS, Turan T, Kayalı Y, et al. Comparison of intravesical (Cohen) and extravesical (Lich-Gregoir) ureteroneocystostomy in the treatment of unilateral primary vesicoureteric reflux in children. *J Pediatr Urol.* 2018 Feb;14(1):65.e1–65.e4. doi: 10.1016/j.jpuro.2017.09.014. PMID: 29146303.
55. Ansari MS, Banthia R, Jain S, Kaushik VN, Danish N, Yadav P. Long term outcomes of Cohen's cross trigonal reimplantation for primary vesicoureteral reflux in poorly functioning kidney. *World J Clin Cases.* 2023 Jun 6;11(16):3750–3755. doi: 10.12998/wjcc.v11.i16.3750. PMID: 37383119.
56. Kurt-Sukur ED, Özçakar ZB, Haznedar-Karakaya P, et al. Clinical characteristics and outcome of childhood vesicoureteral reflux. *Arch Argent Pediatr.* 2020 Feb;118(1):e16–e21. doi: 10.5546/aap.2020.eng.e16. PMID: 31984697.
57. Park MJ, Baek HS, Jang HM, et al. Clinical characteristics of ureteral duplication in children. *Child Kidney Dis.* 2019;23(2):100–104. doi:10.3339/JKSPN.2019.23.2.100.
58. Kruppa C, Wilke A, Hörz C, et al. Vesicoscopic vs. open ureteral reimplantation according to Cohen and Leadbetter-Politano for vesicoureteral reflux. *J Clin Med.* 2023;12(17):5686. doi:10.3390/jcm12175686.

Zur sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet:

- Name und Version des Tools: ChatGPT (Version GPT-4, April 2025)
- Anbieter: OpenAI, L.L.C., San Francisco, USA
- Datum der Generierung der Inhalte: [01.September 2025 – 20.Juli.2025]
- Adresse (URL des Tools): <https://chat.openai.com>